



**Eugénia Maria Moura
Lopes**

**Microagulhas cerâmicas para libertação controlada
de fármacos**



**Eugénia Maria Moura
Lopes**

**Microagulhas cerâmicas para libertação controlada
de fármacos**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Materiais e Dispositivos Biomédicos, realizada sob a orientação científica da Doutora Susana Maria Henriques Olhero, Investigadora de Pós-Doutoramento no Departamento de Engenharia dos Materiais e da Cerâmica da Universidade de Aveiro e do Professor Doutor José Maria da Fonte Ferreira, Professor Associado com Agregação do Departamento de Engenharia dos Materiais e da Cerâmica da Universidade de Aveiro.

o júri

presidente

Prof.^a Doutora Maria Elizabete Jorge Vieira da Costa

Professora auxiliar no Departamento de Engenharia de Materiais e Cerâmica da Universidade de Aveiro

Doutora Marta Ilda Laranjeira Lopes de Oliveira

Investigadora coordenadora no Instituto de Engenharia Mecânica e Gestão Industrial (INEGI), Universidade do Porto

Doutora Susana Maria Henriques Olhero

Investigadora de Pós-Doutoramento no Departamento de Engenharia de Materiais e Cerâmica da Universidade de Aveiro (orientadora)

agradecimentos

Não poderia deixar de agradecer a todos as pessoas, que contribuíram directa e indirectamente, na realização de toda a dissertação.

À minha orientadora, Dra. Susana Olhero, pela forma como me orientou e acompanhou, pela amizade, constante disponibilidade e pela competência científica, ao longo da componente prática e teórica de toda a dissertação.

Ao meu orientador, Professor Dr. José Maria Ferreira, pela motivação, críticas e correcções relevantes feitas durante a orientação.

Aos técnicos do DEMaC, por toda a ajuda prestada.

Aos meus colegas de mestrado por estes dois anos de convivência e companheirismo.

À minha família e a todos os meus amigos, em especial ao José Pedro Gonçalves e Bianca Silva, pelo apoio e acompanhamento ao longo de todo o percurso.

E por fim, um agradecimento especial aos meus pais, por me concederem mais uma realização pessoal e profissional e pelo apoio incondicional.

palavras-chave

Microagulhas, microfabricação, *epoxy gel casting*, suspensões aquosas, alumina, zircónia, micromoldes.

resumo

O principal objectivo da presente dissertação é desenvolver microagulhas cerâmicas para administração transdérmica de fármacos à base de alumina-zircónia consolidadas por uma nova técnica denominada *epoxy gel casting* a partir de suspensões aquosas concentradas. Para o efeito estudaram-se as várias fases do processo, incluindo (i) preparação e caracterização de suspensões aquosas concentradas na presença de agentes de gelificação (resina e endurecedor), (ii) consolidação directa de suspensões por *epoxy gel casting*; (iii) caracterização das amostras em verde e sinterizadas; (iv) produção de micromoldes à base de silicone a partir de uma madre polimérica de microagulhas e, finalmente, (v) enchimento dos micromoldes e caracterização microestrutural das microagulhas cerâmicas em verde e sinterizadas.

Os métodos de consolidação directa, como o *epoxy gel casting*, requerem o uso de suspensões concentradas de forma a maximizar a densidade dos corpos em verde e minimizar a retracção durante os processos de secagem e sinterização. Assim, numa primeira fase do trabalho prepararam-se suspensões concentradas em meio aquoso à base de alumina, zircónia e mistura dos dois materiais. Foram estudadas diferentes quantidades de resina (10, 15 e 20 wt.%), com o objectivo de verificar a quantidade que melhor se adequa à obtenção de uma suspensão suficientemente fluída para facilitar o enchimento, mas simultaneamente concentrada para maximizar a resistência em verde e permitir a desmoldagem sem causar danos nos microcomponentes. As propriedades de fluxo de todas as suspensões foram caracterizadas através de medidas reológicas, bem como a evolução destas ao longo do processo de gelificação.

Numa segunda fase procedeu-se à conformação por *epoxy gel casting* das suspensões obtidas em corpos com dimensões adequadas para posterior caracterização. As variações dimensionais durante as etapas de secagem e a resistência à flexão das peças em verde foram medidas. Os componentes secos foram depois sujeitos a um tratamento térmico para queima dos aditivos orgânicos (resina e endurecedor) e, subsequentemente, sinterizadas a duas temperaturas diferentes (1550°C e 1600°C). As peças sinterizadas foram caracterizadas através de medidas de retracção, densidade, análise microestrutural (SEM), resistência mecânica à flexão e ensaios de dureza.

Numa terceira fase, e após a obtenção de micromoldes, avaliou-se o comportamento das suspensões obtidas no enchimento de microcavidades em componentes com dimensões micrométricas de forma pontiaguda (microagulhas). As características destes microcomponentes em verde e depois de sinterizados foram também avaliadas.

Os resultados apresentados e discutidos ao longo desta dissertação mostraram que a técnica de conformação por *epoxy gel casting* é adequada e promissora para o fabrico de micro-componentes, com formas tão complexas como microagulhas.

keywords

Microneedles, microfabrication, *epoxy gel casting*, aqueous suspensions, alumina, zirconia, micromoulds

abstract

The main goal of this dissertation is to develop ceramic microneedles for transdermal drug delivery based on alumina-zirconia consolidated by a new technique denominated *epoxy gel casting* from aqueous concentrated colloidal suspensions. For that a detailed study was undertaken including: (i) the preparation and characterization of the suspensions in the presence of gelling agents (resin and hardener); (ii) the direct consolidation of suspensions by *epoxy gel casting*; (iii) the characterization of green and sintered samples; (iv) the fabrication of silicon-based moulds of microneedles shape to be filled with the ceramic suspensions; and finally, (v) the production and characterization of green and sintered ceramic microneedles.

Direct consolidation methods such as *epoxy gel casting*, require the use of concentrated suspensions to maximize the density of green bodies and to minimize shrinkage during drying and sintering procedures. Therefore, concentrated aqueous suspensions based on alumina, zirconia and mixture of both materials were initially prepared. Different amounts of resin (10, 15 and 20 wt.%) were tested to select the one corresponding to the best balance between a low viscosity for casting and an enough high concentration to maximize green strength for a proper unmoulding step. The flow properties of all suspensions were characterized by rheological measurements, as well as their evolution along the gelling process.

The second step of the work involved the consolidation of green samples by *epoxy gel casting* with proper dimensions for subsequent characterization. The dimensional variations undergone along the drying step and flexural strength of the green parts were measured. The dried samples were heat treated to burn out the organic additives (resin and hardener) and subsequently sintered at two different temperatures (1550°C and 1600°C). The sintered parts were characterized by shrinkage, density, microstructural analysis (SEM), flexural strength and hardness measurements.

In a third step, and after micromoulds production, the ability of the as-prepared suspensions to cast microcavities with micrometer dimensions presenting sharp and fine tips was evaluated. The features of the green and sintered microcomponents were also examined.

The results presented and discussed throughout this dissertation showed that *epoxy gel casting* is a suitable and promising technique for manufacturing micro-components with high complex shapes such as microneedles.

Índice

Índice de Figuras	iii
Índice de Tabelas	vii
Lista de abreviaturas e símbolos	ix
Capítulo 1.....	1
1. Introdução	3
1.1 Enquadramento.....	3
1.2 Objectivos da dissertação	5
1.3 Estrutura da dissertação.....	6
Capítulo 2.....	7
2. Revisão da Literatura.....	9
2.1 Anatomia da Pele.....	9
2.2 Administração de fármacos.....	10
2.3 Microagulhas	11
2.3.1 Tipos de microagulhas.....	13
2.4 Aplicações das microagulhas	15
2.4.1 Libertação de fármacos através da pele.....	15
2.4.2 Libertação controlada de fármacos através do olho	18
2.4.3 Libertação controlada de fármacos através das células	19
2.5 Produção de microagulhas.....	20
2.5.1 Produção de microagulhas sólidas.....	20
2.5.2 Produção de microagulhas revestidas por fármacos.....	23
2.5.3 Produção de microagulhas absorvíveis pelo organismo.....	25
2.5.4 Produção de microagulhas perfuradas	25
2.6 Exemplos de microagulhas actualmente comercializadas ou em desenvolvimento (testes clínicos)	27
2.7 Processamento de cerâmicos.....	30
Capítulo 3.....	35
3. Procedimento experimental	37
3.1 Materiais utilizados e sua caracterização	37
3.2 Preparação e caracterização de suspensões	38

3.3 Preparação e caracterização das peças em verde e sinterizadas	39
3.4 Preparação dos micromoldes	43
3.5 Preparação e caracterização das microagulhas.....	44
Capítulo 4.....	47
4. Resultados e Discussão	49
4.1 Caracterização dos pós cerâmicos.....	49
4.2 Caracterização das suspensões	52
4.3 Caracterização das peças em verde	65
4.4 Caracterização das peças sinterizadas.....	68
4.5 Caracterização da madre da microagulha e do micromolde produzido.....	78
4.6 Caracterização das microagulhas cerâmicas obtidas.....	80
Capítulo 5.....	87
5. Conclusões e Trabalhos Futuros.....	89
6. Referências Bibliográficas	93

Índice de Figuras

Figura 2.1: Anatomia da pele.....	9
Figura 2.2: Relação entre agulhas hipodérmicas (1) agulha intradermal (2) agulha subcutânea (3) agulha intramuscular e microagulha (MN)	12
Figura 2.3: Métodos de libertação de fármacos na pele, utilizando microagulhas. Microagulhas aplicadas na pele e posteriormente usadas para libertação de fármacos. a: Microagulha sólida, b: Microagulha revestida por fármacos, c: Microagulha absorvíveis pelo organismo, d: microagulha perfurada.....	14
Figura 2.4: Seção sagital do olho	18
Figura 2.5: Microagulhas sólidas à base de silício.....	20
Figura 2.6: Microagulhas sólidas metálicas	21
Figura 2.7: Microagulhas sólidas poliméricas.....	22
Figura 2.8: Microagulhas revestidas. (A) calceína (B) Vitamina B (C) BSA (D) DNA	24
Figura 2.9: Microagulhas absorvíveis.....	25
Figura 2.10: Matriz de microagulhas perfuradas metálicas.....	27
Figura 2.11: a) <i>Dermaroller</i> b) <i>MicroHyal</i> c) <i>LiteClear</i> d) <i>Beckton-Dickinson Soluvia®</i> ..	28
Figura 2.12: Microagulhas actualmente disponíveis. A) <i>Microstructured Transdermal System</i> (3M), B) <i>Microinfusor</i> , C) <i>Macroflux</i> , D) <i>Microneedle Therapy System (MTS)</i> , E) <i>Micro-trans</i> , F) <i>h-patch</i> , G) <i>Micronjet</i> , H) <i>Intanza</i>	29
Figura 3.1: Leitura das diagonais d_1 e d_2 para o ensaio Vickers	42
Figura 3.2: Representação esquemática do procedimento realizado ao longo do trabalho	43
Figura 3.3: Processo de produção do micromolde	44
Figura 3.4: Equipamento Ave – <i>High Vacuum Engineers</i>	45
Figura 3.5: Processo de preparação das microagulhas cerâmicas	46
Figura 4.1: Distribuições granulométricas das suspensões preparadas com alumina, na ausência e presença de dispersante e após desaglomeração em moinho de rolos durante 12 h.....	49
Figura 4.2: Distribuições granulométricas das suspensões preparadas com zircónia, na ausência e presença de dispersante e após desaglomeração em moinho de rolos durante 12 h.....	50
Figura 4.3: Curvas de electroforese da zircónia na ausência e na presença de 1 wt.% de Dolapix CE 64, Tiron, Dispex A-40 e Duramax D-3005	53
Figura 4.4: Evolução do potencial zeta com a adição de quantidades (wt.%) crescentes de dois dispersantes (Dolapix CE 64 e Duramax 3005)	54
Figura 4.5: Curvas de fluxo das suspensões à base de zircónia, preparadas com Dolapix CE-64 e Duramax D-3005.....	55
Figura 4.6: Curvas de electroforese da alumina na ausência e na presença de 1 wt.% de Dolapix CE 64	56
Figura 4.7: Curvas de fluxo das suspensões concentradas de zircónia, alumina e mistura de ambos os pós na presença de 10 wt.% resina	58

Figura 4.8: Curvas de fluxo das suspensões concentradas de zircónia, alumina e mistura de ambos os pós na presença de 15 wt.% resina	58
Figura 4.9: Curvas de fluxo das suspensões concentradas de zircónia, alumina e mistura de ambos os pós na presença de 20 wt.% resina	59
Figura 4.10: Evolução dos módulos elástico (G') e viscoso (G'') ao longo do tempo para as suspensões de a) alumina, b) mistura dos pós e c) zircónia, após adição de endurecedor, contendo 45 vol.% de sólidos na presença de 10 wt.% de resina	61
Figura 4.11: Evolução dos módulos elástico (G') e viscoso (G'') ao longo do tempo para as suspensões de a) alumina, b) mistura dos pós cerâmicos e c) zircónia, após adição de endurecedor, contendo 45 vol.% de sólidos na presença de 15 wt.% de resina	62
Figura 4.12: Evolução dos módulos elástico (G') e viscoso (G'') ao longo do tempo para as suspensões de a) alumina, b) mistura dos pós cerâmicos e c) zircónia, após adição de endurecedor, contendo 45 vol.% de sólidos na presença de 20 wt.% de resina	63
Figura 4.13: Micrografias obtidas por SEM das peças sinterizadas a 1550°C das seguintes composições: a) e b) mistura de ambos os pós cerâmicos, c) e d) alumina, e) e f) zircónia na presença de 15 wt.% de resina	72
Figura 4.14: Micrografias obtidas por SEM das peças sinterizadas a 1550°C das seguintes composições: a) e b) mistura de ambos os pós cerâmicos, c) e d) alumina, e) e f) zircónia na presença de 10 wt.% de resina	73
Figura 4.15: Micrografias obtidas por SEM das peças sinterizadas a 1600°C das seguintes composições: a) e b) mistura de ambos os pós cerâmicos, c) e d) alumina, e) e f) zircónia na presença de 10 wt.% de resina	74
Figura 4.16: Micrografias obtidas por SEM das peças sinterizadas a 1600°C das seguintes composições: a) e b) mistura de ambos os pós cerâmicos, c) e d) alumina, e) e f) zircónia na presença de 10 wt.% de resina	75
Figura 4.17: Madre polimérica	78
Figura 4.18: Dimensões da madre polimérica	79
Figura 4.19: Micromoldes de silicone	79
Figura 4.20: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 ZrO ₂ preparadas com 10 wt.% resina	80
Figura 4.21: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 ZrO ₂ preparadas com 15 wt.% resina	81
Figura 4.22: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 ZrO ₂ preparadas com 20 wt.% resina	81
Figura 4.23: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 50 Al ₂ O ₃ + 50 ZrO ₂ preparadas com 10 wt.% resina	81
Figura 4.24: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 50 Al ₂ O ₃ + 50 ZrO ₂ preparadas com 15 wt.% resina	82
Figura 4.25: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 50 Al ₂ O ₃ + 50 ZrO ₂ preparadas com 20 wt.% resina	82
Figura 4.26: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 Al ₂ O ₃ preparadas com 15 wt.% resina	83
Figura 4.27: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 Al ₂ O ₃ preparadas com 10 wt.% resina	84

Figura 4.28: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 Al ₂ O ₃ preparadas com 20 wt.% resina.....	85
Figura 4.29: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 Al ₂ O ₃ preparadas com 20 wt.% resina, sinterizada a 1550°C	86
Figura 4.30: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 50 Al ₂ O ₃ + 50 ZrO ₂ preparadas com 20 wt.% resina, sinterizada a 1600°C.....	86

Índice de Tabelas

Tabela 4.1: Retracção das peças em verde após secagem	65
Tabela 4.2: Densidade relativa das peças em verde após secagem.....	66
Tabela 4.3: Resistência mecânica à flexão das peças em verde após secagem.....	66
Tabela 4.4: Densidade relativa das peças sinterizadas	69
Tabela 4.5: Retracção das peças sinterizadas	70
Tabela 4.6: Resistência mecânica à flexão das peças sinterizadas	76
Tabela 4.7: Dureza das peças sinterizadas	76

Lista de abreviaturas e símbolos

3D: Tridimensional

Bio-MEMS: Bio-microelectromechanical systems

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DCC: Coagulação directa de suspensões

EPC: Epoxy gel casting

G': Componente elástico

G'': Componente viscoso

GC: Gel casting

HAS: Solidificação assistida por hidrólise

HV: Dureza de Vickers

MN: Microagulhas

PDMS: Polidimetilsiloxano

PLA: Ácido poliláctico

PLGA: Ácido poli-láctico-co-glicólico

PGA: Ácido poliglicólico

PIE: Ponto isoeléctrico

PMMA: Polimetil-metacrilato

PVA: Álcool polivinílico

PVP: Polivinilpirrolidona

SEM: Microscopia electrónica de varrimento

SiC: Carboneto de silício

TDD: Administração transdérmica de fármacos

TIF: Conformação Induzida pela temperatura

TIG: Gelificação induzida pela temperatura

m: massa

v: volume

ρ : densidade relativa

$\rho_{\text{pó}}$: densidade teórica do pó cerâmico

Wi: comprimento inicial da amostra em verde (igual ao comprimento do molde)

Wf: comprimento das peças após sofrerem a etapa de sinterização

ρ_{arq} : densidade de Arquimedes medida experimentalmente

m_{seco} : massa da peça ao ar

m_{imerso} : massa da peça imersa no líquido de referência

$\rho_{\text{líq}}$: densidade do líquido de referência

Capítulo 1

Introdução e Objectivos

1. Introdução

1.1 Enquadramento

A administração transdérmica de fármacos (TDD) refere-se à entrega de medicamentos através das diversas camadas da pele, como a camada córnea, epiderme e derme, com o intuito de alcançar a circulação sistémica. Na verdade, a administração transdérmica evita a degradação do fármaco no tracto gastrointestinal e no fígado, mas face à permeabilidade reduzida do estrato córneo presente na pele, a TDD é sujeita a limitações substanciais que minimizam a sua eficácia e viabilidade. O método mais utilizado na TDD são as agulhas hipodérmicas. Contudo, desvantagens como o facto de provocar dor ao paciente e o desconforto aos pacientes que possuam fobias a agulhas, delimitaram a necessidade de encontrar um dispositivo que ultrapasse as desvantagens referidas [1].

As microagulhas (MN) são um exemplo desafiador de micro-dispositivos para uso biomédico, nomeadamente na administração transdérmica de fármacos e surgem como forma de colmatar as desvantagens das agulhas hipodérmicas. Tais micro-dispositivos, oferecem várias vantagens em relação às agulhas hipodérmicas, relacionadas sobretudo com as suas dimensões micrométricas. A redução eloquente da área de penetração, torna as microagulhas menos invasivas, proporcionando a profundidade de penetração precisa na pele, garantindo uma menor dor associada à penetração, visto que ultrapassam o estrato córneo, sem atingir a derme e as terminações nervosas que originam dor ao paciente [2-4]. As suas dimensões variam entre 150 a 2500 μm de comprimento, 50 a 250 μm de largura e 1 a 25 μm de diâmetro da ponta, sendo necessário garantir que estas sejam capazes de ser inseridas na pele, sem quebrar e sem romper [3, 5].

Actualmente, existem quatro tipos diferentes de microagulhas: as sólidas, revestidas por fármacos, absorvíveis pelo organismo ou perfuradas [6], as quais podem ter aplicação em diferentes áreas da medicina onde é necessária a libertação de fármacos através da pele [1] tais como: vacinação [7], bioterapêutica [8], extracção de sangue e fluídos [4, 8], cosmética [4], podendo também ser utilizadas para libertação controlada de fármacos através do olho ou das células [4, 9].

Confirmadas as vastas vantagens de microdispositivos deste tipo, existe um interesse crescente em encontrar novas e infalíveis metodologias para a sua produção e

caracterização. A maioria das microagulhas actualmente disponíveis são produzidas à base de materiais metálicos, poliméricos e silício [5].

Os materiais poliméricos são uma boa opção para o fabrico de microagulhas, devido às propriedades que lhe são características, tais como a biocompatibilidade, a biodegradabilidade, resistência mecânica e tenacidade. Além disso, a fabricação e reprodutibilidade das microagulhas poliméricas é consideravelmente mais eficaz em termos de custos, quando comparado aos processos de fabrico das microagulhas à base de silício [10]. No entanto, a obtenção de micro-componentes poliméricos é árdua, devido à sua elevada sensibilidade mecânica e/ou química, que exige cuidados especiais para evitar a degradação e garantir a sua integridade durante todo o processo de fabrico [11].

As microagulhas metálicas têm a forte vantagem de serem eficazes na penetração da pele, devido às suas propriedades mecânicas, sendo também biocompatíveis [12]. Contudo, a produção de microagulhas metálicas, envolve elevados custos de produção relacionados com as tecnologias utilizadas e tempos de operação longos [12].

Os cerâmicos são uma aposta interessante como alternativa às microagulhas metálicas ou poliméricas, em particular devido à sua elevada dureza, elevada resistência, não-toxicidade e biocompatibilidade. No entanto, parece haver alguma dificuldade em fazer vingar a sua aplicação em microdispositivos deste tipo, sobretudo relacionada com a dificuldade na obtenção de corpos cerâmicos de geometrias complexas à escala micrométrica [13]. De forma a ultrapassar as contrariedades citadas no processo de fabrico de microagulhas usando materiais cerâmicos, este trabalho visa estudar um processo de fabrico já conhecido na área dos materiais, globalmente menos oneroso do que os processos actualmente estabelecidos para a produção de microagulhas à base de materiais mais convencionais, o *gel casting*. Este é apontado como um processo de fabrico por via coloidal, atractivo para a produção de microagulhas, especialmente relacionado com o facto de ser um método de baixo custo, de fácil implementação, capaz de execução para produção em massa e eficaz na produção de geometrias complexas. No entanto, a sua aplicação para o fabrico de micro-componentes é dependente da resistência mecânica máxima dos componentes em verde, que determina a sua integridade durante a desmoldagem e o manuseamento antes da sinterização [14]. Esta última actividade permitirá validar no seu todo o processo de desenvolvimento de produto e processos de fabrico adoptados, assegurando a sua optimização e abrindo caminho

para futuros desenvolvimentos na área da Engenharia Biomédica e à implementação de microagulhas cerâmicas no mercado.

1.2 Objectivos da dissertação

Este projecto de dissertação tem como principal objectivo estudar experimentalmente uma tecnologia simples e potencialmente menos dispendiosa quando comparada com os processos estereolitográficos comuns, o *epoxy gel casting*, como forma de verificar a sua eficácia na produção de microcomponentes com forma pontiaguda, tais como as microagulhas cerâmicas.

De uma forma resumida, o estudo vai centrar-se nas seguintes etapas principais:

- Preparação de suspensões aquosas concentradas de zircónia e alumina e mistura de ambos na presença de agentes gelificantes (resina epoxídica e um endurecedor) e sua respectiva caracterização reológica (comportamentos de fluxo e gelificação);
- Estudo das quantidades de resina e endurecedor mais adequadas para a obtenção de uma suspensão suficientemente fluida para permitir o enchimento eficaz dos moldes de dimensões micrométricas e ao mesmo tempo suficientemente concentrada em sólidos de modo a minimizar as retracções ocorridas durante as etapas de secagem e sinterização, contribuindo também para conferir resistência em verde suficiente para a desmoldagem dos microcomponentes sem os danificar;
- Caracterização mecânica e estrutural de peças macrométricas obtidas por *epoxy gel casting* em verde e sinterizadas a diferentes temperaturas;
- Preparação de micromoldes à base de silicone a partir de madres em forma de microagulhas;
- Avaliação da aptidão das suspensões no enchimento de microcavidades e desmoldagem dos microcomponentes;
- Caracterização microestrutural dos microcomponentes obtidos.

1.3 Estrutura da dissertação

A presente dissertação está estruturada em cinco capítulos. O capítulo 1 introduz o tema da dissertação e apresenta os objectivos que presidem ao presente trabalho, bem como a estrutura da mesma. No capítulo 2 é realizada uma revisão da bibliografia para a contextualização e para um melhor entendimento deste trabalho. No capítulo 3 está descrito detalhadamente todo o procedimento experimental, bem como as técnicas de caracterização utilizadas. No capítulo 4 são apresentados os resultados experimentais obtidos, bem como a sua análise e discussão. Por fim, o quinto e último capítulo, destina-se às conclusões e algumas sugestões relativamente a trabalhos futuros.

Capítulo 2

Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

2.1 Anatomia da Pele

A pele é um órgão integrante do sistema tegumentar, que tem como principais funções, a protecção dos tecidos subjacentes, a regulação da temperatura e a reserva de nutrientes. É considerado o maior e o mais pesado órgão do corpo humano [6, 8] e pode ser dividida e categorizada em 3 regiões: (1) uma camada celular externa, a epiderme, que contém a camada córnea (2) uma camada central, a derme, e (3) uma camada mais interna, a hipoderme [15]. A Figura 2.1 ilustra a anatomia da pele e as suas divisões.

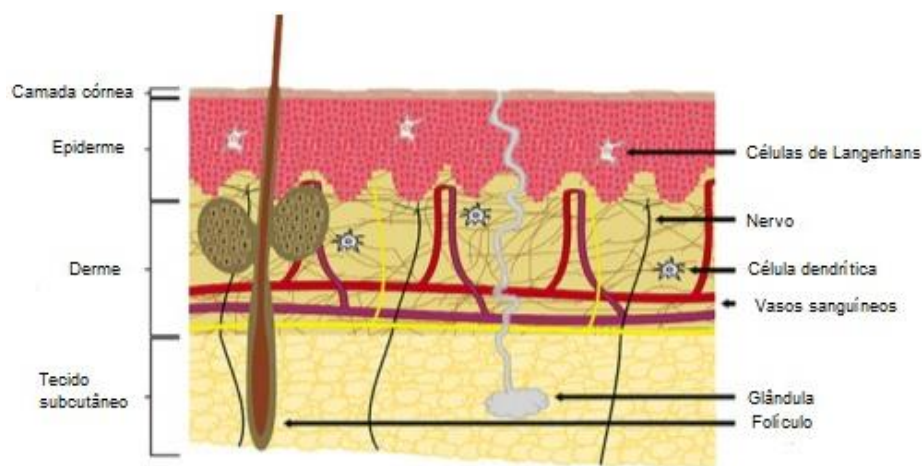


Figura 2.1: Anatomia da pele
Adaptado de [6]

A epiderme possui 130-180 μm de espessura e é constituída por células sem rede vascular. A maior parte das células da epiderme são designadas por queratinócitos, responsáveis pela resistência estrutural da pele e pelas características de permeabilidade da epiderme. Tem como função evitar a perda de água e a entrada de produtos químicos e microorganismos; proteger contra a abrasão e a radiação ultravioleta; produzir vitamina D e dar origem aos pêlos, unhas e glândulas [15].

A camada mais superficial (superior à epiderme), conhecida por camada córnea (10-20 μm de espessura), é constituída por células queratinizadas que são células mortas rodeadas por um invólucro duro. Tem como função fornecer resistência estrutural, devido à queratina presente no interior das células e prevenir a perda de água [15].

A derme, uma estrutura fibro-elástica, é constituída por tecido conjuntivo com fibroblastos, algumas células adiposas e macrófagos. Na derme, encontram-se também

terminações nervosas, folículos pilosos, músculos lisos, glândulas e vasos linfáticos. A dor associada com a administração de fármacos através da pele é devida a possíveis danos nas terminações nervosas no interior desta camada. A derme é responsável pela resistência estrutural e flexibilidade da pele, bem como pela troca de gases, nutrientes e produtos de excreção com os vasos sanguíneos da derme [15].

A hipoderme é composta por fibras de colagénio e de elastina. Os principais tipos de células desta camada são os fibroblastos, macrófagos e células adiposas. Tem o papel de unir a derme às estruturas subjacentes e irriga e inerva a derme através dos seus vasos sanguíneos e nervos, respectivamente [15].

Para uma administração de fármacos eficiente sem causar dor ao paciente, o desafio é transpor o estrato córneo, sem provocar danos nas terminações nervosas, localizadas na derme [6, 8].

2.2 Administração de fármacos

Actualmente, os profissionais de saúde recorrem a diversos métodos para a administração de fármacos no organismo do paciente.

A libertação transdérmica de fármacos (*Transdermal Drug Delivery*, TDD) é uma tecnologia de libertação controlada de fármacos de elevado sucesso [16]. Esta técnica refere-se à libertação de medicamentos através das distintas camadas da pele, como a camada córnea, epiderme e derme, com a finalidade de alcançar a circulação sistémica. Nos últimos 30 anos, um fluxo constante de produtos transdérmicos receberam aprovação regulatória, garantindo ao paciente, novas alternativas de administração de fármacos [16]. A TDD engloba vários benefícios, visto que evita a degradação do fármaco no tracto gastrointestinal e no fígado. Face à permeabilidade reduzida da camada córnea presente na pele, a TDD é sujeita a limitações substanciais que delimitam a eficácia e a viabilidade da administração dos fármacos. Para garantir a exequibilidade da TDD, é necessário garantir um baixo peso molecular dos fármacos e quantidade de dose diminuta [1].

As agulhas hipodérmicas são o método mais utilizado na TDD. É um processo rápido, directo e de baixo custo para a libertação de qualquer tipo de fármaco. Contudo, possuem desvantagens, tais como (1) dor e fobia a agulhas por parte do paciente; (2) possibilidade de transmissão de doenças, quando reutilizada; (3) libertação irregular, rápida degradação ou má absorção, o que pode gerar baixa biodisponibilidade exigindo, portanto, uma maior quantidade de fármaco para atingir a dose terapêutica desejada; (4)

resíduos biológicos potencialmente perigosos; (5) possibilidade de formação de hematoma ou sangramento; e o facto de (6) serem apenas utilizadas por profissionais de saúde ou por pacientes que receberam treinamento especial [6, 8, 17].

Além das agulhas hipodérmicas, existem ainda outras formas de administração de fármacos, como a via oral ou parenteral, mas nenhuma delas oferece uma infabilidade completa [18, 19]. A administração de fármacos através da via oral contempla vantagens como a fácil adesão do paciente, grande área de superfície com rico suprimento sanguíneo para absorção, baixo custo e a facilidade de libertação do fármaco no intestino ou estômago. No entanto, limitações como a degradação do fármaco no tracto intestinal, má absorção, irritação local e variabilidade na absorção (devido a factores como pH, alimentos e muco), podem reduzir a biodisponibilidade oral, para valores tão baixos como 3%, comprometendo a eficácia dos fármacos no tratamento de determinadas doenças [8, 20].

A via parenteral oferece vantagens como rápida acção do fármaco no organismo, distribuição dos medicamentos mas precisa e a libertação de fármacos por infusão contínua. Contudo possuiu restrições que incluem a dor associada com as injeções e o risco de infecção [5].

Para além das vias de administração de fármacos mencionadas, têm vindo a ser investigadas outras, embora não seja ainda conhecida nenhuma que ofereça uma eficiência completa [4].

2.3 Microagulhas

As microagulhas são uma abordagem promissora para a administração de fármacos que tem sido amplamente investigada ao longo da última década. Surgem como forma a contrariar as desvantagens dos métodos tradicionais, acima descritos.

O conceito teórico das microagulhas foi proposto na década de 1970, contudo não foi estudado experimentalmente até 1990, altura em que ocorreu uma expansão na indústria da microelectrónica. Desde os primeiros estudos, gerou-se um interesse exponencial no campo da microfabricação, com o propósito de desenvolver novas tecnologias de fabricação de microagulhas, para aplicações farmacêuticas [21]. Estas são microdispositivos biomédicos multifuncionais, que se integram na categoria dos “*Bio-microelectromechanical systems (Bio-MEMS)*” e são utilizadas para administração transdérmica de fármacos (TDD) [6]. As tentativas iniciais de produção destes

microcomponentes focaram-se na redução do comprimento da agulha, de forma a diminuir a severidade da dor [22].

As microagulhas apresentam inúmeras características distintas relativamente às agulhas convencionais, especialmente relacionadas com as suas dimensões (escala micrométrica). A redução significativa da área de penetração torna este micro-dispositivo menos invasivo e a sua introdução na pele mais precisa, minimizando a dor associada à penetração, visto que transpõe a barreira da pele, a camada córnea, onde não existem nervos, sem atingir os receptores de dor situados na derme [2, 3, 23]. Desta forma, as microagulhas devem ter comprimento suficiente para penetrar nesta camada, embora não demasiado longo para não estimular os nervos localizados na derme [21]. Ao contrário dos métodos clássicos, os microdispositivos deste tipo são capazes de libertação controlada de moléculas de alto peso molecular, como proteínas, polipéptidos, oligonucleótidos, DNA [19, 23] e são de fácil manuseamento pelo paciente e pelo profissional de saúde. Possuem a particularidade de possibilitar a localização precisa do tecido alvo, não gerando portanto complicações nos tecidos biológicos adjacentes [4, 24].

Na Figura 2.2 é possível visualizar a comparação entre as agulhas hipodérmicas e as microagulhas, relativamente à profundidade de inserção na pele.

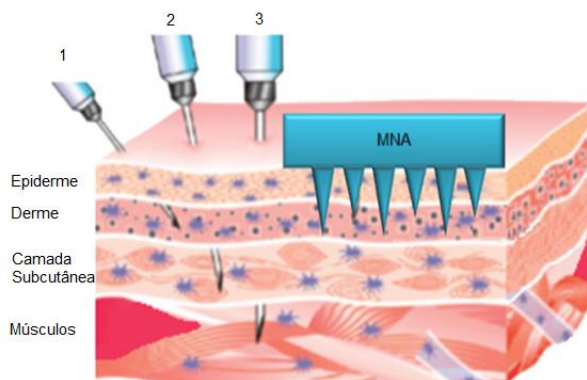


Figura 2.2: Relação entre agulhas hipodérmicas (1) agulha intradérmica (2) agulha subcutânea (3) agulha intramuscular e microagulha (MN)
Adaptado de [17]

Em resumo, a utilização de microdispositivos na transferência de fármacos possui inúmeras vantagens, tais como: (1) podem ser administradas moléculas de elevado peso molecular, (2) método indolor para o paciente, (3) rápida cicatrização no local da injeção ao contrário da agulha hipodérmica, (4) ausência de fobias por parte dos pacientes, (5) facilidade de administração, (6) diminuição da penetração microbiana, (7) administração

numa área específica/restrita da pele, (8) aumento da eficácia de absorção do fármaco que pode resultar em redução da dose, (9) boa tolerabilidade, sem edema ou eritema de longa duração e (10) maior rapidez na administração do fármaco [8, 25].

Contudo o uso de microagulhas pode acarretar algumas desvantagens, tais como: (1) a precisão de dosagem do fármaco pode ser menor do que com a utilização de agulhas hipodérmicas, (2) pode ser necessário o uso cuidadoso do dispositivo para evitar que a microagulha se desloque da superfície da pele, (3) a espessura do estrato córneo e as outras camadas da pele variam entre indivíduos e, por isso a profundidade de penetração da microagulha pode também variar (4) o ambiente externo, como a hidratação da pele, pode afectar a função da microagulha, (5) a injeção repetida pode colapsar as veias e (6) a ponta da microagulha pode romper e permanecer dentro da pele após a sua remoção [8, 25].

As dimensões típicas das microagulhas variam entre 150 a 2500 μm de comprimento, 50 a 250 μm de largura e 1 a 25 μm de diâmetro da ponta. Com recurso a estas dimensões, é necessário garantir que estas sejam capazes de ser inseridas na pele, sem quebrar e sem romper [5].

Face a estas características, estes microdispositivos médicos têm vindo a despertar elevado interesse, tanto por parte da comunidade médica como da comunidade científica em geral.

2.3.1 Tipos de microagulhas

Actualmente existem quatro tipos diferentes de microagulhas: sólidas, revestidas por fármacos, absorvíveis pelo organismo ou perfuradas (Figura 2.3).

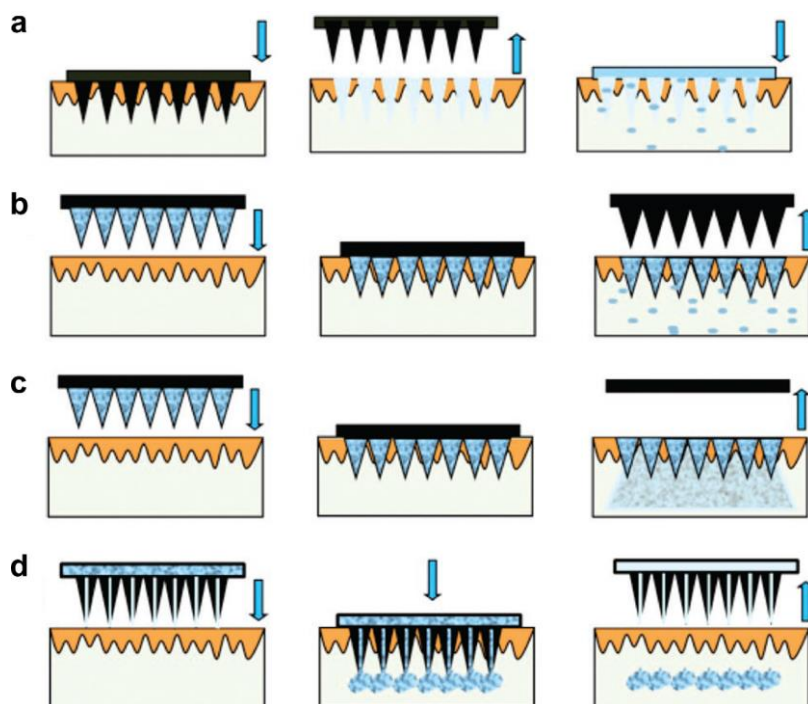


Figura 2.3: Métodos de liberação de fármacos na pele, utilizando microagulhas. Microagulhas aplicadas na pele e posteriormente usadas para liberação de fármacos. a: Microagulha sólida, b: Microagulha revestida por fármacos, c: Microagulha absorvíveis pelo organismo, d: microagulha perfurada [5]

A microagulha sólida tem como função criar apenas porosidade na pele. Esta é aplicada na pele, transpondo a camada córnea e quando removida, são criados poros com dimensões micrométricas, onde posteriormente o fármaco vai ser introduzido [3-6, 26]. Usando microagulhas deste tipo, é possível aumentar a permeabilidade da pele aquando da criação dos poros micrométricos, sendo consequentemente a liberação do fármaco através da pele mais acessível. Moléculas com amplas propriedades físico-químicas podem ser aplicadas na pele após a remoção das microagulhas, uma vez que o movimento das moléculas é facilitado devido à formação dos poros [27]. A criação destes poros, garante para as microagulhas deste tipo, uma permanência na pele por curtos períodos de tempo. A primeira estratégia para liberação de fármacos via transdermal e dermal foi através de uma microagulha sólida. No entanto, rapidamente foram identificadas limitações associadas com a necessidade de duas fases do processo, visto que o paciente tem de aplicar primeiramente a microagulha para criar porosidade e, em seguida, aplicar a formulação do fármaco pretendido [10]. Um estudo realizado em seres humanos indicou que os poros formados pelas microagulhas deste tipo recuperaram as suas propriedades de barreira cerca de 2 horas após a inserção da microagulha [28].

As microagulhas revestidas, tal como o nome indica, possuem à superfície um revestimento do fármaco que se pretende administrar que é absorvido pelo organismo após a inserção da microagulha. Após dissolução completa do revestimento, a microagulha é removida. Este tipo de microagulhas são consideradas promissoras para uma libertação rápida de moléculas no tecido biológico, especialmente para libertação de vacinas [3-6, 26].

As microagulhas absorvíveis pelo organismo contêm o fármaco na sua composição e são dissolvidas na totalidade pelo organismo, sendo o fármaco libertado ao longo do tempo. Esta dissolução pode ocorrer 1 minuto depois de a microagulha ser introduzida na pele. A principal vantagem destas microagulhas é a degradação rápida do seu material, não sendo necessária a sua remoção. Este processo administra fármacos a partir de uma matriz para entrega local ou sistémica [3-6, 26].

O uso de microagulhas perfuradas permite o fornecimento contínuo de um medicamento em particular, através da injeção de uma formulação fluída que contém o fármaco a administrar. Estas microagulhas têm vindo a ser continuamente estudadas, pelo facto do método ser semelhante ao da injeção hipodérmica e por permitir o fornecimento contínuo, controlado e muito mais rápido de um medicamento em particular [3-6, 26, 27]. Porém, as microagulhas deste tipo são mais frágeis, comparativamente às microagulhas sólidas e a sua inserção na pele mais difícil, devido à resistência fornecida pelo tecido dérmico à ponta da microagulha [29].

2.4 Aplicações das microagulhas

As microagulhas podem ter aplicação em distintas áreas da medicina, de acordo com a sua função, onde é necessária a (i) libertação de fármacos através da pele, tais como: cosmética, vacinação, bioterapêutica e extracção de sangue e fluídos, (ii) libertação controlada de fármacos através do olho e (iii) libertação controlada de fármacos através das células. Para tal, é fundamental conhecer qual o tipo de microagulha que melhor se ajusta para uma determinada aplicação [4].

2.4.1 Libertação de fármacos através da pele

A libertação de fármacos através da pele tem sido amplamente estudada para colmatar as desvantagens anteriormente apresentadas das agulhas hipodérmicas.

Estudos recentes têm mostrado que a TDD mediada pelas microagulhas perfuradas ou sólidas aumenta a permeabilidade da pele para muitos fármacos, incluindo moléculas de alto peso molecular, vacinas e outros materiais [1]. Estes sistemas utilizam uma matriz de microagulha para abrir microporos na camada córnea e facilitar o transporte do fármaco através da pele. A dimensão micrométrica da microagulha permite eficazmente a penetração desta na pele, transpondo a camada córnea, sem entrar profundamente na pele, impedindo assim dor e sangramento ao paciente [30, 31].

A libertação de fármacos através da pele com a utilização de microagulhas pode ter aplicabilidade na indústria cosmética, vacinação, bioterapêutica e na extracção de sangue e fluídos intersticiais.

- Indústria cosmética

Geralmente apenas pequenas fracções da substância activa (máximo de 0,3%) presente num creme, gel ou loção penetram profundamente na pele. Isto significa que a maior parte da substância activa, cerca de 99,7%, é desperdiçada. Com a utilização de microagulhas, poder-se-á garantir o alcance de toda a substância activa à pele.

A maioria das aplicações de produtos cosméticos que recorrem à tecnologia de microagulhas envolve tratamentos não-cirúrgicos, visando remediar disfunções ou doenças de pele, tais como envelhecimento (rugos e flacidez), cicatrizes (acne), fotoenvelhecimento, hiperpigmentação (manchas) e perda de cabelo. O processo facilita e estimula a reparação natural da pele, sem causar danos epidérmicos permanentes [8].

- Vacinação

A utilidade das microagulhas na vacinação deve-se ao facto de estas administrarem a dose da vacina mais rapidamente, evitando também que o paciente sinta dor [7]. Para este tipo de aplicação, as microagulhas que melhor se adequam são as sólidas e as perfuradas.

As sólidas, tal como foi já mencionado anteriormente, são utilizadas para produzir microporos na pele para entrega subsequente de vacina. Esta abordagem tem como vantagens o facto de tornar a administração de fármacos mais rápida e eficaz quando comparada aos métodos tradicionais, anteriormente referidos [7].

As microagulhas perfuradas são semelhantes às agulhas hipodérmicas, mas à escala micrométrica, as quais podem ser inseridas segundo um ângulo perpendicular à pele, permitindo aos profissionais de saúde, dar injeções intradérmicas sem necessidade de treino especial. Estas têm vindo a ser utilizadas como agulhas simples ou como matrizes multi-agulha para a vacinação contra a gripe e outras doenças em animais e em seres humanos [7]. As microagulhas perfuradas dispostas em matrizes, permitem uma aplicação simultânea da formulação da vacina por uma área de pele superior, originando uma dissolução mais acelerada da vacina, uma maior biodisponibilidade e um aumento das possibilidades de absorção linfática de antígenos [32].

A vacinação da *Influenza* através de microagulhas revestidas tem sido intensamente investigada. Estudos em ratos mostram uma completa protecção contra os vírus H1N1 e H3N2, utilizando vacinação através de microagulhas [33].

▪ Bioterapêutica

As drogas bioterapêuticas, como os péptidos, proteínas, DNA e RNA, são moléculas de grandes dimensões que não podem ser facilmente administradas por via oral ou transdérmica e, por conseguinte, são convencionalmente administradas quase exclusivamente por injeção hipodérmica. O facto de as doses administradas em bioterapia serem geralmente baixas, na ordem dos microgramas, faz com que o uso das microagulhas para esta aplicação seja viável [8].

Na última estimativa da Organização Mundial da Saúde em 2003, constatou-se que pelo menos 177 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem da Diabetes. Deste modo, a libertação de insulina através das microagulhas tem recebido uma ampla atenção entre os diversos fármacos bioterapêuticos, como forma de obter um novo método mais eficaz e simplificado, para o tratamento da doença. As microagulhas perfuradas podem ser incorporadas a dispositivos médicos permanentes ou semi-permanentes, como monitores de glicose em pacientes com diabetes [34].

Estudos em ratos diabéticos provam que a introdução de microagulhas sólidas na pele, como um pré-tratamento antes da administração da insulina, provoca um aumento significativo na administração de insulina e consequentemente, uma redução no nível de glucose no sangue [34]. Utilizando uma abordagem semelhante, provou-se que a introdução de microagulhas em rolo na pele do rato, como pré-tratamento

para posterior administração de insulina, também diminuiu o nível de glucose no sangue [35].

- Extracção de sangue e fluídos intersticiais

As microagulhas podem ser usadas para obtenção de fluídos intersticiais e amostras de sangue dos vasos capilares que se situam na derme. Este método pode ser realizado através das microagulhas perfuradas visto que estas possuem a capacidade de extracção de fluídos, com a particularidade de reduzir a quantidade de amostra retirada para análise. A microagulha deve penetrar uma profundidade suficiente para atingir os vasos sanguíneos e, portanto, a concepção do dispositivo, a selecção dos materiais e as dimensões das microagulhas, devem garantir que a penetração a baixa pressão se faça sem ruptura das microagulhas, sem danos nos nervos situados na derme ou trauma nos tecidos [4, 8].

O micro-dispositivo (microagulha) pode ser usado em qualquer zona da pele. Esta abordagem também pode ser usada para a monitorização dos fármacos terapêuticos [4, 8]. O sangue e fluídos extraídos podem ser posteriormente analisados para verificar o estado de doenças, como cancro, entre outras [36].

2.4.2 Libertação controlada de fármacos através do olho

Um dos maiores desafios relativamente à libertação de fármacos através do olho é a administração eficaz de medicamentos na parte posterior do olho para o tratamento de doenças da retina, corioideia e do humor vítreo [9] (Figura 2.4).

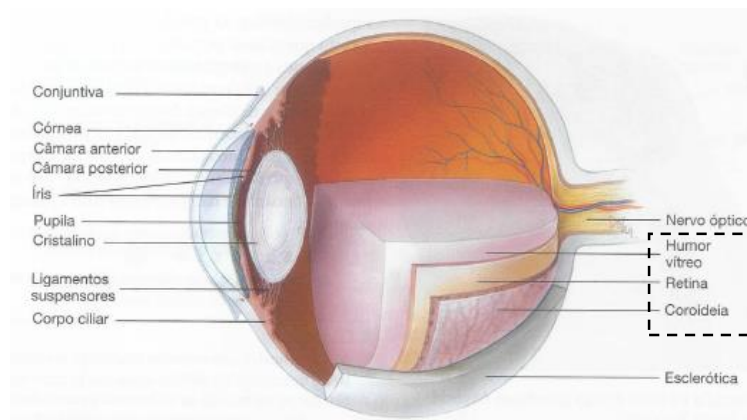


Figura 2.4: Seção sagital do olho
[15]

Para que a administração do fármaco na parte posterior do olho seja eficaz é imprescindível integrar no dispositivo, quatro particularidades. Primeiro, o processo deve ser minimamente invasivo e seguro, de modo a evitar complicações causadas pelo procedimento. Em segundo lugar, o fármaco deve ser administrado de modo a que seja bem orientado para o tecido alvo, limitando a sua propagação para outras regiões indesejáveis, reduzindo assim efeitos adversos, como a toxicidade. Em terceiro lugar, a entrega do fármaco deve ser sustentada, de forma a reduzir a frequência de administração e permitir um melhor controlo terapêutico. Finalmente, a administração do fármaco deve ser simples e rápida, diminuindo o número de visitas de rotina do paciente [37].

Utilizando o método convencional das gotas oculares é possível transportar fármacos para o segmento anterior. Contudo, este método pode não proporcionar quantidades úteis de fármacos para o segmento posterior, devido à rápida eliminação através das lágrimas, fluxo sanguíneo da conjuntiva e a baixa permeabilidade da córnea. A utilização de microagulhas para este fim tem o potencial de colmatar estas desvantagens [9].

As microagulhas perfuradas são as mais promissoras nesta área. Estas podem infundir soluções que contenham moléculas solúveis, nanopartículas e micropartículas na esclera ou no espaço supracoroidal de forma minimamente invasiva, permitindo a libertação controlada do fármaco livre ou do fármaco encapsulado, ao longo do tempo [9]. A comunidade científica acredita que ao direccionar o fármaco à zona pretendida pode reduzir o trauma causado no olho, tornar os medicamentos mais eficazes e reduzir complicações [37].

2.4.3 Libertação controlada de fármacos através das células

Microagulhas perfuradas individuais têm vindo a ser utilizadas para injeção intracelular de proteínas, DNA, espermatozóides ou outros materiais, facilitando aplicações no laboratório, na clonagem de animais e na medicina clínica, em casos de fertilização *in vitro*, por exemplo [4].

2.5 Produção de microagulhas

Reconhecidas as vastas vantagens e aplicabilidade das microagulhas, existe um interesse crescente em desenvolver metodologias cada vez mais infalíveis e eficazes para a sua produção. Existem, actualmente, diversas metodologias para a produção dos vários tipos de microagulhas.

2.5.1 Produção de microagulhas sólidas

2.5.1.1 Microagulhas à base de silício

As primeiras microagulhas foram produzidas à base de silício, recorrendo a técnicas de microfabricação [2], tais como *wet etching* ou *dry etching*. No processo de *wet etching*, o material é removido por ataque químico a partir do *wafer* (disco de silício). As duas técnicas de *wet etching* podem ser isotrópicas e anisotrópicas. O ataque químico na técnica *wet etching* isotrópica ocorre a velocidade constante em todas as direcções. Ao contrário da técnica de *wet etching* isotrópica, a técnica *wet etching* anisotrópica ocorre a velocidades e em direcções diferentes, de forma a produzir formas e geometrias mais controladas [10, 38, 39].

A técnica de *dry etching* é realizada a baixa pressão na presença de gases inertes ou reactivos. Esta técnica é classificada em dois tipos principais: *reactive ion etching* (RIE), que envolve processos químicos, e *ion-beam milling*, que envolve processos puramente físicos [10, 38]. Estas técnicas proporcionam um controlo limitado da geometria das agulhas produzidas. Combinando as duas técnicas de *etching*, é possível solucionar o problema das geometrias limitadas, todavia o processo torna-se mais complexo e dispendioso [2] (Figura 2.5).

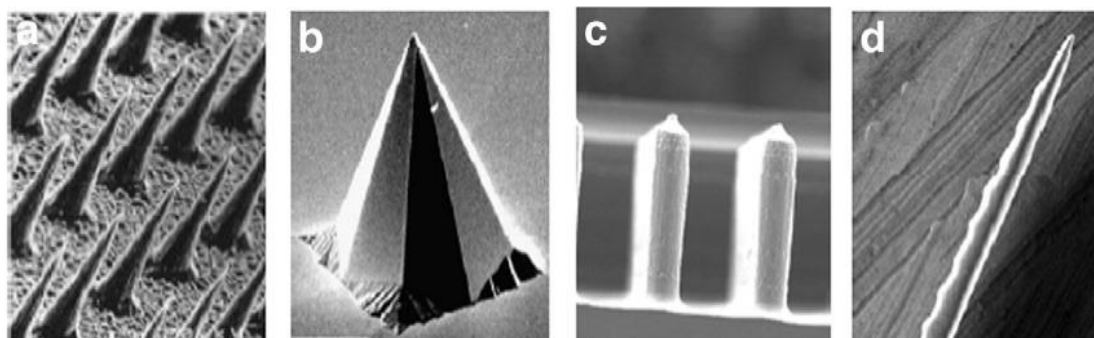


Figura 2.5: Microagulhas sólidas à base de silício [4]

2.5.1.2 Microagulhas metálicas

Embora o silício seja um material atractivo para a produção de microagulhas, este é relativamente caro, pelo que têm-se tentado encontrar novos materiais com propriedades semelhantes. As microagulhas metálicas têm demonstrado ser eficazes na penetração da pele e podem ser produzidas a custos mais baixos comparativamente às microagulhas de silício. Os metais são materiais atractivos para a produção de microagulhas, devido às suas propriedades mecânicas e à sua biocompatibilidade [12]. Metais como o aço inoxidável, titânio, paládio, liga de paládio-cobalto e níquel têm vindo a ser utilizados para a produção de microagulhas [10].

As microagulhas metálicas são produzidas através de técnicas baseadas em lasers, como *laser ablation* e *laser cutting* e na técnica de *metal electroplating* [40].

A técnica de *laser ablation* permite formar um padrão de microagulha metálica por interacção entre um laser e um alvo metálico. Esta técnica é relativamente dispendiosa e morosa [41].

Na técnica de *laser cutting*, as microagulhas metálicas são fabricadas cortando, através de um laser, o aço inoxidável em forma de agulha. O laser define a forma desejada da microagulha [42].

Metal electroplating, é outra técnica usualmente utilizada para fabricar microagulhas metálicas. Um molde previamente criado com a forma desejada é revestido com uma camada metálica por meio de galvanização, formando-se assim um invólucro em forma de microagulha metálica [43] (Figura 2.6).

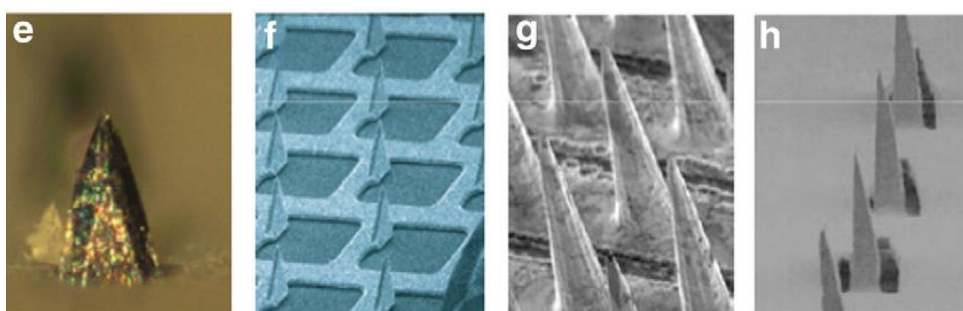


Figura 2.6: Microagulhas sólidas metálicas
[4]

2.5.1.3 Microagulhas poliméricas

Os materiais poliméricos são uma boa opção para o fabrico de microagulhas, devido às propriedades que lhe são características, tais como biocompatibilidade,

biodegradabilidade, resistência mecânica e tenacidade. Além disso, a fabricação e reprodutibilidade das microagulhas poliméricas é consideravelmente mais eficaz em termos de custos, quando comparado aos processos de fabrico das outras microagulhas [10].

Os materiais poliméricos que têm sido eficientemente utilizados no fabrico de microagulhas poliméricas são polimetil-metacrilato (PMMA), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), ácido poli-láctico-co-glicólico (PLGA) e açúcares como a galactose, a maltose e dextrina [10].

As microagulhas poliméricas são maioritariamente fabricadas através de processos de fotolitografia e micromoldação [44, 45] [46].

O polímero SU-8 é largamente utilizado para a produção de madres por fotolitografia. É possível obter microagulhas poliméricas com forma convexa, a partir de um monómero foto-curável, utilizando a técnica de polimerização através de feixes de fotões. Este processo depende de pulsos de laser ultracurtos que polimerizam selectivamente um material fotossensível [44, 45].

As microagulhas poliméricas podem também ser produzidas por micromoldação, processo semelhante à injeção polimérica. É necessário primeiramente a criação de uma madre com forma pontiaguda, por exemplo em resina SU-8. O respectivo micromolde é obtido por replicação da madre. Ocorre, posteriormente o enchimento do micromolde com o material polimérico, que após solidificação, é desmoldado obtendo-se as respectivas microagulhas. Este processo tem como vantagens, o baixo custo, a simplicidade do processo, a alta precisão estrutural e, portanto, é uma técnica adequada para a fabricação de microagulhas quer para prototipagem rápida quer por fabrico em massa. Porém, as elevadas temperaturas envolvidas neste processo limitam a capacidade de incorporação de fármacos no interior das microagulhas [44, 45] (Figura 2.7).

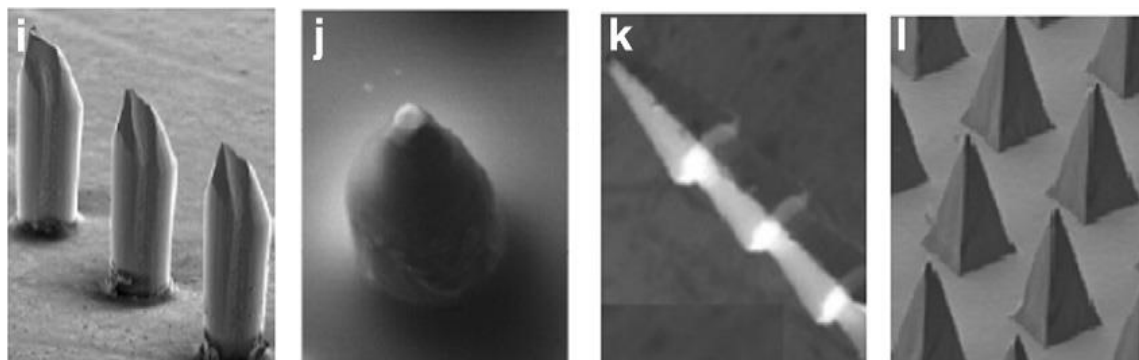


Figura 2.7: Microagulhas sólidas poliméricas [4]

2.5.1.4 Microagulhas cerâmicas

Os materiais cerâmicos possuem características interessantes para a produção de microagulhas, como alternativa às microagulhas de silício, metálicas ou poliméricas, em particular devido à sua elevada dureza, elevada resistência mecânica, não-toxicidade e biocompatibilidade. Até ao momento, não são conhecidos muitos trabalhos na literatura relacionados com o fabrico de microagulhas cerâmicas, embora sejam conhecidos alguns avanços nesta área, nomeadamente usando processos de micromoldação ou por litografia [13, 47].

Para o processo de micromoldação [13], os autores reportam a necessidade de criação de um micromolde maleável, normalmente à base de silicones, que é obtido através da replicação de uma madre com a forma de microagulha desejada. O micromolde é posteriormente preenchido com uma suspensão do componente cerâmico, que é conformada no interior do molde. Após conformação, o corpo cerâmico em verde é removido do micromolde, seguindo-se as etapas de secagem e posterior sinterização a temperaturas que variam entre 1200-1600°C, de acordo com o material cerâmico utilizado. Além deste método, é mencionado também na literatura outra forma de obter microagulhas à base de zircónia (mistura de zircónia com um componente polimérico por fotolitografia usando uma abordagem de polimerização por um feixe de fótons, sendo o polímero adicionado aos pós de zircónia fotossensível ao comprimento de onda do laser. Este processo depende de pulsos de laser ultracurtos que polimerizam selectivamente em forma de microagulha uma resina híbrida cerâmica-polimérica [48, 49].

2.5.2 Produção de microagulhas revestidas por fármacos

As microagulhas revestidas por fármacos são uma excelente opção para libertação de moléculas com elevado peso molecular e podem ser implementadas como sistema de auto-administração. A camada de revestimento tem a vantagem de aumentar a estabilidade da microagulha a longo prazo [50].

A dose administrada por microagulhas deste tipo é limitada a 1 mg [51].

Para que o processo de revestimento das microagulhas seja eficaz, é necessário: (1) fazer um revestimento uniforme para fornecer reprodutibilidade e controlo da dosagem, (2) deposição apenas nas microagulhas e não sobre o substrato, para um controlo de dosagem eficaz, minimizando a perda de fármacos durante o revestimento, (3) evitar elevadas temperaturas para manter a integridade do fármaco, (4) utilizar soluções de

revestimento aquosas para evitar a desnaturação de proteínas e outras moléculas biológicas, (5) atingir uma elevada carga de fármaco por microagulha para maximizar a dosagem terapêutica, (6) proporcionar uma boa aderência do revestimento à microagulha e (7) obter uma microagulha com capacidade de dissolução rápida e controlada (Figura 2.8) [50].

As microagulhas têm sido sujeitas a revestimento por uma variedade de processos, a maioria das quais envolve a imersão ou pulverização das microagulhas usando uma solução aquosa, contendo componentes que originam o aumento da viscosidade permitindo uma maior retenção da formulação à superfície das microagulhas. Além desses, a formulação contém um agente para facilitar a molhabilidade da superfície das microagulhas; um medicamento, vacina, ou outro agente activo; e, em alguns casos, um agente de estabilização para proteger o fármaco de danos durante a secagem e armazenamento [4].

A técnica *layer-by-layer* também é aplicada às microagulhas com o intuito de criação de revestimentos funcionais. Por exemplo, moléculas de DNA ou proteínas podem ser depositadas sobre as microagulhas por imersão, alternando entre duas soluções contendo solutos com carga oposta, o DNA carregado negativamente e um polímero carregado positivamente, para formar uma multicamada polieletrólita [52].

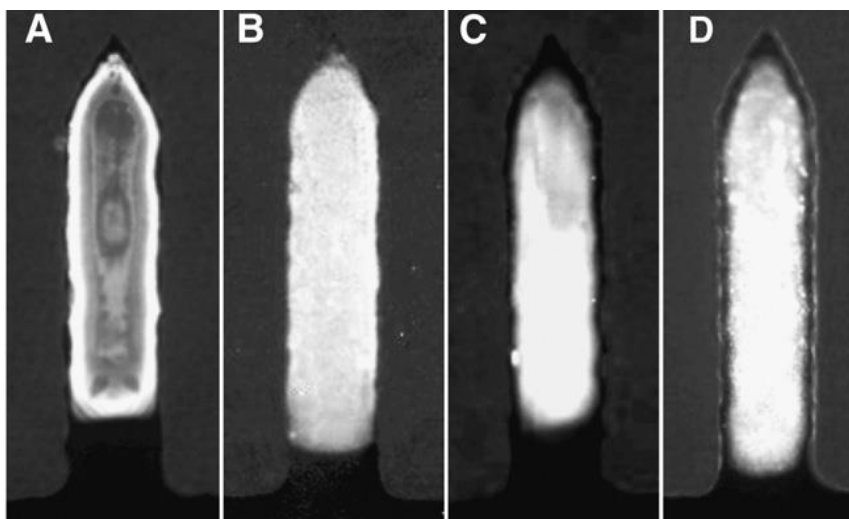


Figura 2.8: Microagulhas revestidas. (A) calceína (B) Vitamina B (C) BSA (D) DNA [4]

2.5.3 Produção de microagulhas absorvíveis pelo organismo

Em contraste com as microagulhas revestidas, as microagulhas absorvíveis foram desenvolvidas com o objectivo de se dissolverem completamente no organismo, não ocorrendo assim riscos biológicos após o seu uso. As microagulhas deste tipo são geralmente produzidas através de materiais, como polímeros, polivinilpirrolidona (PVP), álcool polivinílico (PVA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) e açúcares, que se dissolvem na pele após a sua inclusão. Estes materiais têm de ser biocompatíveis e ter a rigidez mecânica necessária para a inserção na pele. Os medicamentos são muitas vezes encapsulados dentro da microagulha para a libertação para a pele de forma semelhante às microagulhas revestidas [53, 54].

O seu fabrico envolve maioritariamente o uso de micromoldes, os quais são preenchidos com um polímero fundido que é posteriormente deixado a solidificar. Para a produção de microagulhas deste tipo é necessário criar inicialmente uma madre de resina com geometria semelhante a uma microagulha. Obtém-se o micromolde através da replicação da madre. O material polimérico é misturado com a formulação do fármaco e subsequentemente a mistura é vazada no micromolde. Após solidificação as microagulhas são separadas do micromolde (Figura 2.9) [44].

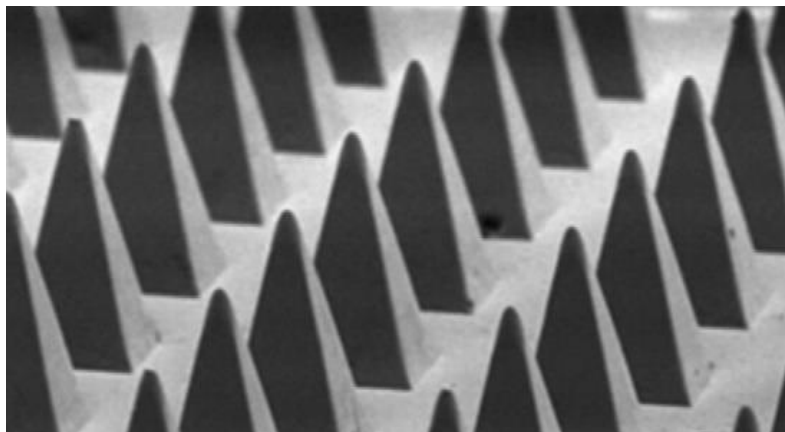


Figura 2.9: Microagulhas absorvíveis
[18]

2.5.4 Produção de microagulhas perfuradas

As microagulhas perfuradas têm como objectivo providenciar um canal definido para a libertação de fármacos para a pele ou para outro tecido. Semelhantes à injeção hipodérmica, as microagulhas deste tipo permitem o fluxo controlado por pressão de uma formulação líquida [53].

Dependendo do tipo de material, existe uma variedade de técnicas para a produção de microagulhas perfuradas.

As microagulhas perfuradas poliméricas podem ser produzidas recorrendo a estereolitografia por polimerização de resina líquida. A técnica LIGA foi utilizada para formar microagulhas perfuradas expondo o polimetil-metacrilato (PMMA) a raios-X. A polimerização através de dois feixes de fotões baseada num sistema a laser de prototipagem rápida foi usada para formar microagulhas poliméricas perfuradas [4].

As microagulhas perfuradas metálicas são fabricadas através da formação de moldes de polímero ou de silício e posterior electrodeposição do metal no molde. Estas microagulhas têm uma espessura de parede constante (aproximadamente 10 μm) e um diâmetro que aumenta em direcção à base da agulha [18].

As microagulhas perfuradas são mais frágeis do que as microagulhas sólidas, contudo devem ser suficientemente resistentes para inserção repetida na pele, sem ocorrência de fractura [18]. São normalmente integradas num dispositivo biomédico, contendo o fármaco a injectar, que garante a possibilidade da sua monitorização em termos de velocidade e tempo de injeção [55].

Actualmente, existem dois tipos de dispositivos de microagulhas perfuradas. O primeiro género utiliza uma única microagulha que imita a agulha hipodérmica convencional [56]. O outro género é uma matriz de várias microagulhas perfuradas que pode libertar formulações líquidas para uma área maior e, em alguns casos, mais rapidamente do que a injeção hipodérmica, com uma maior biodisponibilidade e possibilidade de direccionamento linfático. Neste caso é necessário garantir desobstrução de todas as microagulhas para garantir o caudal previamente calculado, uma vez que, se uma das microagulhas tem uma fuga, a pressão pode não ser igualmente aplicada a todas as agulhas e o líquido não fluirá da mesma forma através de todas as microagulhas [57] (Figura 2.10).

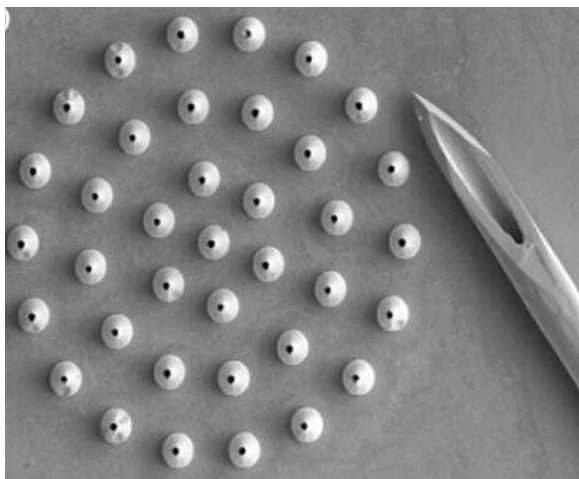


Figura 2.10: Matriz de microagulhas perfuradas metálicas [18]

2.6 Exemplos de microagulhas actualmente comercializadas ou em desenvolvimento (testes clínicos)

Actualmente existem, vários produtos no mercado à base de microagulhas. O *Dermaroller*®, que consiste num rolo de microagulhas metálicas, com 200-2500 µm de comprimento, foi inicialmente comercializado na Alemanha e tem sido comercializado em todo o mundo. Este dispositivo foi desenvolvido para uso pessoal em casa ou em clínicas médicas, com o intuito de melhorar a textura da pele ou reduzir o aparecimento de cicatrizes, respectivamente (Figura 2.11.a) [5].

A *LiteClear*® é usada no tratamento de acne e de outras doenças da pele (Figura 2.11.b). *MicroHyal*® é utilizada com a finalidade de redução do aparecimento de rugas (Figura 2.11.c) [5].

O único sistema à base de microagulhas para aplicações terapêuticas disponível no mercado é a *Beckton-Dickinson Soluvia*® (Figura 2.11.d). Trata-se de um dispositivo de micro-injecção, que consiste numa microagulha de 1500 µm de comprimento, ligada a uma seringa que contém a vacina contra a gripe. *Solvuvia*® é actualmente comercializado em todo o mundo como *IDflu*®, *Intanza*® e *Fluzone Intradermal*® para a vacinação intradérmica [5].

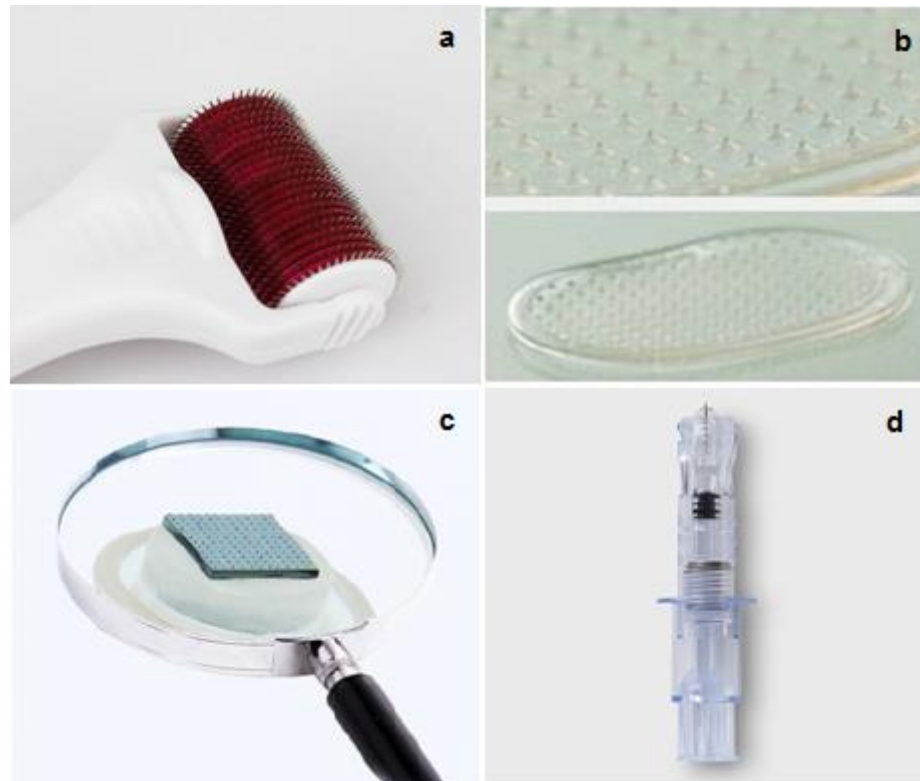


Figura 2.11: a) *Dermaroller* b) *MicroHyal* c) *LiteClear* d) *Beckton-Dickinson Soluvia®*

Existem outros sistemas que incluem microagulhas actualmente em testes clínicos, tais como *Microstructured Transdermal System* (3M), *Microinfusor* (BD), *Macroflux®* (Alza), Microagulha para sistema de Terapia (*Microneedle Therapy System, MTS*), *Micro-trans™* e *h-patch* (Figura 2.12) [5, 17]

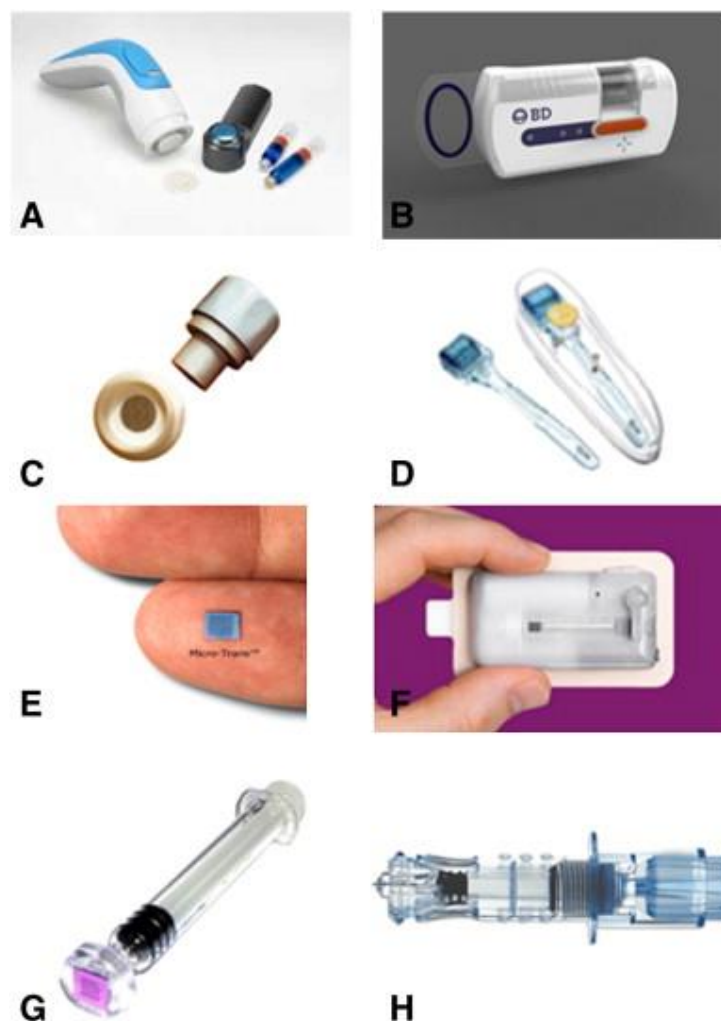


Figura 2.12: Microagulhas actualmente disponíveis. A) *Microstructured Transdermal System* (3M), B) *Microinfusor*, C) *Macroflux*, D) *Microneedle Therapy System* (MTS), E) *Micro-trans*, F) *h-patch*, G) *Micronjet*, H) *Intanza* [17]

O sistema 3M permite uma libertação de formulações líquidas, incluindo produtos biológicos e outras pequenas moléculas. Esta tecnologia tem a flexibilidade de libertação de centenas de miligramas de formulações de alto teor de proteínas, resultando numa directa absorção do fármaco para a circulação sistémica [5, 17].

O *Microinfusor*, desenvolvido pela *Becton Dickinson* (BD) *Technologies*, é uma microagulha que contém um dispositivo de libertação de fármacos, capaz de facilitar injeções intradérmicas. O dispositivo permite administrar uma vasta gama de medicamentos terapêuticos por via subcutânea num tempo compreendido entre alguns segundos a vários minutos, devido à sua capacidade de 0,2 a 15 mL de armazenamento. O sistema é concebido para o fornecimento automatizado de elevado volume e/ou medicamentos biotecnológicos. Estudos pré-clínicos sobre o *Microinfusor* revelaram a

libertação intradérmica bem-sucedida de uma vacina contra a gripe, com uma eficácia semelhante à de uma injeção intramuscular convencional [17].

Alza/Johnson & Johnson desenvolveu *Macroflux*® para a libertação de fármacos de uma forma controlada e reprodutível, o que melhora a biodisponibilidade e eficácia sem um desconforto significativo para o paciente. A tecnologia *Macroflux*® envolve a utilização de uma matriz de microagulhas de titânio, com uma área de 8 cm² contendo cerca de 300 microagulhas/cm², revestidas com o fármaco pretendido [17].

O rolo contendo microagulhas, MTS, é uma ferramenta médica suplementar aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*). Desenvolvido para fins cosméticos, o dispositivo é ideal para o tratamento não abrasivo e não cirúrgico de diversas doenças da pele, como hiperpigmentação, envelhecimento, cicatrizes e acne [17].

A *Micro-Trans*™ é uma matriz de microagulhas que permite uma libertação de fármacos otimizada, de forma a penetrar apenas as camadas superficiais da pele, permitindo uma libertação indolor ao paciente [17].

O *h-Patch*™ é uma plataforma de tecnologia de libertação de fármacos totalmente descartável e de fácil uso [17, 46].

O *MicronJet* é o dispositivo mais avançado actualmente disponível com uma microagulha perfurada, desenvolvido por *NanoPass Technologies*. Estudos realizados demonstraram que o dispositivo apresenta imunogenicidade equivalente ou superior ao padrão de libertação de fármacos, empregando apenas 20% da dose de vacina contra a gripe. Além disso, a vacina *Intanza*® foi a primeira vacina contra a gripe administrada por micro-injeção, via intradérmica, produzida pela *Sanofi Pasteur MSD, Ltd* [5, 17].

2.7 Processamento de cerâmicos

O processamento é uma fase intermédia do fabrico de materiais cerâmicos que tem como objectivo transformar o pó cerâmico em objectos com uma determinada forma [58].

O processamento coloidal tem como princípio base a obtenção de uma suspensão coloidal, isto é, uma dispersão de partículas de pequenas dimensões (1 nm a 1 µm) num líquido, que pode ser a água ou um meio orgânico. A conformação de um componente cerâmico por via coloidal envolve cinco etapas essenciais: (1) síntese de pó; (2) preparação de suspensão; (3) consolidação dos componentes na forma desejada; (4) remoção da fase líquida (solvente) e (5) densificação com o objectivo de formar a microestrutura final requerida [59]. A preparação de suspensões de partículas em meio

aquoso, concentradas, homogêneas e estáveis é um dos passos cruciais do processo, para garantir um produto com as propriedades finais desejáveis. Através de um controlo cuidadoso das interações entre partículas, as suspensões coloidais podem ser preparadas em estados dispersos, fracamente floculadas ou em estados fortemente floculados. No estado disperso, as partículas que existem na suspensão repelem-se, originando uma suspensão estável e homogênea. No estado fracamente floculado, as partículas formam núcleos isolados (ou flocos). No estado fortemente floculado, as partículas formam uma rede ou aglomerados individuais, criando uma microestrutura não homogênea na suspensão. Assim, a natureza e a magnitude das forças de interação entre as partículas em suspensão podem ter um grande impacto sobre o comportamento da mesma durante o manuseamento e a consolidação dos componentes [60].

Comparando com os métodos tradicionais de prensagem a seco de pós, os métodos de processamento que usam suspensões coloidais permitem controlar e manipular forças entre partículas num meio líquido, e melhorar a sua homogeneidade e o grau de empacotamento dos corpos em verde. Por outro lado, permitem a desaglomeração de partículas usando tratamentos simples como a moagem. Quando colocadas num meio líquido, e devido ao tamanho normalmente reduzido das partículas cerâmicas dispersas, as forças gravitacionais tornam-se menos relevantes e as interações entre as partículas são dominadas por forças de curto alcance, tais como, forças de atracção de *Van-der-Walls* e forças que derivam da presença de cargas eléctricas superficiais, ou forças repulsivas de natureza estérea derivadas da adsorção de espécies poliméricas à superfície das partículas [59]. Consequentemente, é possível obter uma suspensão com partículas uniformemente distribuídas, permitindo diminuir o número e, especialmente, o tamanho dos defeitos estruturais ao longo do processamento e melhorar a sinterabilidade dos corpos em verde e as propriedades finais dos componentes fabricados [60]. Por este motivo, a via coloidal tem vindo a ser utilizada, cada vez mais frequentemente, na produção de corpos cerâmicos em verde [59].

As técnicas tradicionais de conformação por via coloidal incluem o enchimento por barbotina (*slip casting*), o enchimento sob pressão, a moldagem por injeção, o processamento de cintas (*tape casting*), etc. As técnicas que envolvem a remoção de líquido na fase de consolidação, tais como o enchimento por barbotina e o enchimento sob pressão, mostraram-se propensas à segregação de partículas, em que as mais finas são preferencialmente arrastadas pelo fluxo de líquido, anulando desta forma algumas das vantagens do processamento coloidal [61, 62]. Por outro lado, estas técnicas

tradicionais têm limitações no que concerne à consolidação e desmoldagem de componentes de dimensões reduzidas, especialmente com elevadas razões de aspecto ou superfície/volume, e com formas complexas. Tais limitações estimularam a busca de métodos de consolidação alternativos que não envolvessem a remoção de líquido e atendessem a outros requisitos. Dos resultados desses esforços resultou um conjunto de “técnicas de consolidação directa” baseados em diferentes conceitos, tais como: (i) Coagulação directa de suspensões (DCC) (*Direct Coagulation Casting*) [63]; (ii) Solidificação assistida por hidrólise (HAS) (*Hydrolysis Assisted Solidification*) [64]; (iii) Consolidação por acção do amido (*Starch Consolidation*) [65, 66]; (iv) Conformação Induzida pela temperatura (*Temperature Induced Forming, TIF*) [67, 68]; (v) Gelificação induzida pela temperatura (*Temperature Induced Gelation, TIG*) [69, 70], (vi) *Gel Casting* (GC) [71], entre outras.

A coagulação directa de suspensões (DCC) baseia-se na desestabilização de uma suspensão através de reacções químicas que provocam quer a variação do pH da suspensão, quer o aumento da sua força iónica, verificando-se assim, a coagulação da suspensão pela minimização das forças repulsivas entre as duplas camadas eléctricas das partículas. Os agentes normalmente utilizados desviam o pH da suspensão de uma região ácida para básica, ou vice-versa [63, 72]. No caso de suspensões concentradas, a variação do pH para valores próximos do ponto isoeléctrico origina a coagulação, que conduz à formação de uma rede contínua de partículas, produzindo-se um corpo rígido [63].

A HAS tem como princípios básicos a activação térmica e/ou hidrólise acelerada do nitreto de alumínio (AlN). Durante a hidrólise de AlN, a água é consumida, aumentando o teor de sólidos na suspensão, enquanto que a amónia produzida gera uma diminuição no potencial zeta devido à alteração do pH do meio para próximo do ponto isoeléctrico. O resultado global é um aumento da viscosidade da suspensão, provocando a coagulação das partículas [63, 64].

A consolidação por acção do amido baseia-se nas propriedades de gelificação do amido em meio aquoso, por acção da temperatura. Misturando os pós cerâmicos e amido em água, e aquecendo a suspensão até temperaturas da ordem dos 60-80°C, as partículas de amido “incham” por remoção da água do meio. Consequentemente, as partículas do pó cerâmico aproximam-se dando origem a um corpo sólido facilmente desmoldável [63, 65].

A *Conformação induzida pela temperatura* (TIF) é uma técnica que utiliza a variação da solubilidade das partículas cerâmicas com o aumento da temperatura, para gerar a

floculação das partículas. Com o aumento da temperatura, todo o solvente é aprisionado dentro da amostra gelificada [67, 68].

A Gelificação Induzida pela temperatura (TIG) fundamenta-se na desestabilização das suspensões esteriamente estabilizadas e utiliza a dependência da temperatura para gerar uma mudança de solubilidade do dispersante. Com a variação da temperatura, a camada de polímero adsorvida colapsa devido à diminuição da solvência, resultando num aumento da viscosidade, provocando a flocação das partículas [68, 70, 73].

No entanto, todas estas técnicas possuem algumas limitações. No caso da DCC, os reagentes necessários para o enchimento por coagulação directa (enzimas) são de elevado custo e de difícil manuseamento. O HAS só é aplicável a um número reduzido de sistemas, ou seja, em pós que possuam o PIE na zona alcalina, uma vez que a hidrólise do AIN dá origem a aumentos de pH. Por outro lado, produz corpos com baixa resistência em verde [63]. A TIF e a TIG produzem corpos com baixas resistências mecânicas [68].

Para colmatar estas desvantagens surgiu a técnica de conformação por *gel casting*, em que os pós cerâmicos são normalmente dispersos numa solução de monómeros, os quais na presença de catalisadores, polimerizam *in situ* formando uma rede tridimensional. O resultado é um corpo em verde homogéneo e de densidade uniforme, que contém apenas uma pequena percentagem de material orgânico (tipicamente 4 wt.%). Não existindo gradientes de densidade, os corpos em verde apresentam microestruturas mais homogéneas e, conseqüentemente peças em verde mais resistentes e com empacotamentos mais densos após a etapa de sinterização [74].

Esta técnica tem sido amplamente utilizada na produção de componentes de grandes dimensões, tendo sido recentemente explorada na produção de microcomponentes. O fabrico de microcomponentes cerâmicos por esta via é ainda um grande desafio devido às várias exigências inerentes às reduzidas dimensões e formas dos corpos a obter. Para estes casos, a viscosidade das suspensões tem de ser suficientemente baixa para que esta preencha todos os micro-orifícios do molde durante o enchimento e, simultaneamente a resistência mecânica das peças em verde tem de ser suficientemente elevada para suportar as tensões de corte elevadas geradas durante a desmoldagem [75]. Estudos recentes mostraram que o gel casting tradicional (polimerização de monómeros) não originava micro-dispositivos em verde com resistência suficiente para suportar o processo de desmoldagem sem danificação dos corpos. Para ultrapassar esta dificuldade, foi desenvolvido um novo método de consolidação por gel casting denominado *epoxy gel casting* (EPC) que usa como sistema gelificante uma mistura resina e endurecedor, com o qual se obtiveram resistências em verde na ordem de 30

MPa, adequadas para a desmoldagem de microcomponentes com elevadas razões de aspecto e formas complexas [76-80]. Nesses trabalhos, foram desenvolvidas com sucesso matrizes de pillars para fabrico de microtransdutores com dimensões à escala micrométrica e razões de aspecto (altura/largura) na ordem de 10 [81, 82].

As vantagens do epoxy *gel casting* podem ser resumidas da seguinte forma: (1) possibilidade de produção de peças complexas com elevadas razões de aspecto; (2) baixo custo; (3) obtenção de corpos em verde maciços e homogéneos (4) baixo teor de matéria orgânica, o que se traduz na remoção fácil deste componente durante a sinterização; (4) possibilidade de utilização de materiais de baixo custo no fabrico dos moldes, (5) capacidade de execução para produção em massa e (6) as propriedades do material após a sinterização são constantes em todo componente [74, 83].

Capítulo 3

Procedimiento Experimental

3. Procedimento experimental

3.1 Materiais utilizados e sua caracterização

O presente trabalho visa a obtenção de bio-componentes para aplicações médicas. Por isso é essencial que os materiais que lhes dão origem sejam biocompatíveis e não-tóxicos. Por outro lado, sendo micro-componentes pontiagudos (microagulhas) sujeitos a uma força mecânica durante a sua aplicação, a dureza e a resistência mecânica são propriedades fundamentais. Por estes motivos, seleccionaram-se como matérias-primas dois pós cerâmicos que preenchem estes requisitos [84], **Alumina** [(CT3000, Alcoa-Chemie GmbH, Ludwigshafen, Alemanha), com densidade 3.98 g/cm^3 ; tamanho médio de partícula de $0,8 \text{ }\mu\text{m}$ e área superficial específica de $7,80 \text{ m}^2/\text{g}$] e **Zircónia** [(3YS, TOSOH, Japão) com densidade de $6,05 \text{ g/cm}^3$; tamanho médio de partícula de $0,09 \text{ }\mu\text{m}$ e área superficial específica de $7 \text{ m}^2/\text{g}$].

Com base em resultados publicados [85, 86], escolheu-se o Dolapix CE-64 (Zschimmer & Schwarz, Alemanha) como dispersante para a alumina (1 wt.% relativo à massa de sólidos em suspensão). Para o caso da zircónia, e uma vez que não foram encontrados trabalhos na literatura referentes à estabilização do pó adoptado neste trabalho, fez-se um estudo de estabilização preliminar utilizando diferentes dispersantes: Dolapix CE-64 (Zschimmer & Schwarz, Alemanha), Duramax D-3005 (Dow Chemical Company, EUA), Tiron (Sigma-Aldrich, Alemanha) e Dispex A40 (Allied Colloids, Bradford, Reino Unido).

Os pós cerâmicos, na ausência e na presença de dispersantes, antes e após desaglomeração das suspensões, foram analisados por espectrometria de difracção laser (Coulter LS 230, Reino Unido) para determinação dos tamanhos e das distribuições de tamanho das partículas.

O sistema de gelificação usado na conformação dos componentes por *epoxy gel casting* foi uma mistura resina e endurecedor, sendo a resina de natureza epoxídica, *ethylene glycol diglycidyl ether* (EGDE, Sigma-Aldrich, Alemanha), um material polimérico termoendurecível, solúvel em meio aquoso e o endurecedor o *bis (3-aminopropyl) amine* (Sigma-Aldrich, Alemanha).

3.2 Preparação e caracterização de suspensões

Para seleccionar o dispersante mais adequado na estabilização de partículas de zircónia, inicialmente foram feitas medidas de potencial zeta (Malvern Zeta sizer, Worcestershire, Reino Unido) na ausência e na presença de 1 wt.% dos diferentes dispersantes (Dolapix CE-64, Duramax D-3005, Tiron, Dispex A40). Posteriormente avaliou-se a variação do potencial zeta com diferentes concentrações (0,5; 1; 1,5; 2 wt.%) dos mesmos dispersantes. Para o efeito prepararam-se suspensões *stock* contendo 1 wt.% de sólidos em água desionizada, na ausência e na presença dos respectivos dispersantes. Desta suspensão retirou-se 1 ml e diluiu-se em 100 ml de solução aquosa de KCl 10^{-3} M, de modo a manter a força iónica constante em todos os ensaios. Esta suspensão foi dividida em duas partes equivalentes para medição do potencial zeta nas gamas de valores de pH ácidos ou básicos, sendo os ajustes de pH feitos com soluções de HCl 0.1 M e NaOH 0.1 M, respectivamente. Fizeram-se também medidas de potencial zeta para a alumina, na presença e ausência de Dolapix CE-64, apenas como comprovativo dos resultados já publicados na literatura [85, 86].

Para as partículas de zircónia, uma vez que os resultados de potencial zeta não foram conclusivos na selecção do dispersante, procedeu-se o estudo com testes reológicos para os dispersantes Dolapix CE-64 e Duramax D-3005 (dispersantes que apresentaram maiores e menores valores absolutos de potencial zeta). Para tal, prepararam-se suspensões à base de zircónia em meio aquoso contendo 45 vol.% de sólidos com 1 wt.% dos dois dispersantes seleccionados anteriormente. A caracterização reológica das suspensões foi efectuada num reómetro rotacional (Kinexus, Malvern, Reino Unido) com geometria cone e prato (4° , 40 mm) e gap 150 μm . Fizeram-se medidas de escoamento (viscosidade em função da velocidade de corte) à temperatura ambiente, na gama de velocidades de corte $0.1\text{--}600\text{ s}^{-1}$. Deste estudo verificou-se que o Dolapix CE-64 era o dispersante mais adequado para a estabilização das partículas de zircónia.

Seleccionado o dispersante e quantidade adequados para a estabilização das suspensões, (1 wt.% de Dolapix CE-64 para ambos os pós) procedeu-se à preparação de suspensões concentradas (45 vol.%) em meio aquoso, à base de alumina, zircónia e mistura dos dois (50 alumina + 50 zircónia), na presença da resina epoxídica. Foram estudadas diferentes quantidades de resina (10, 15 e 20 wt.%, relativo ao volume de líquido das suspensão), com o objectivo de verificar a quantidade que melhor se adequa

à obtenção de uma suspensão suficientemente fluída durante o enchimento e simultaneamente concentrada. Todas as suspensões foram sujeitas a um processo de desaglomeração num moinho de rolos durante 12 h, obtendo-se consequentemente uma suspensão mais homogênea e livre de aglomerados. As curvas de fluxo destas suspensões foram obtidas no mesmo reómetro e de acordo com o procedimento já descrito anteriormente.

O efeito da quantidade de resina no comportamento de gelificação das suspensões após a adição do endurecedor (0.275 g por grama de resina, com base nos dados do fornecedor) foi avaliado com medidas reológicas em modo oscilatório (Kinexus, Malvern, Reino Unido) à temperatura ambiente, com varrimentos ao longo do tempo na região de viscoelasticidade linear, a uma frequência de oscilação fixa de 1 Hz e uma tensão de corte de 40 Pa. De modo a obter reprodutibilidade nos resultados, tentaram-se usar tempos semelhantes para as tarefas de adição do endurecedor e colocação da amostra no reómetro, para todas as suspensões.

3.3 Preparação e caracterização das peças em verde e sinterizadas

A caracterização estrutural das peças foi realizada em barras rectangulares e corpos cilíndricos obtidos em moldes não porosos à base de silicone com as seguintes dimensões: barras (70 x 8 x 8 mm) e corpos cilíndricos (16 x 5 mm). A conformação das peças por *epoxy gel casting* iniciou-se com a mistura da respectiva quantidade de endurecedor nas suspensões concentradas (45 vol.%), à base de alumina, zircónia e mistura de ambos com as diferentes quantidades de resina, preparadas anteriormente. Após homogeneização do endurecedor (agitação manual), as suspensões foram vazadas nos moldes que foram convenientemente tapados para evitar efeitos de evaporação. Após a total consolidação das peças no interior dos moldes, estas foram desmoldadas e passaram por uma fase de secagem em diferentes etapas: inicialmente num recipiente com temperatura e humidade controlada durante aproximadamente 12 h, de seguida numa estufa a 40°C durante aproximadamente 12 h e por fim, numa estufa a 100°C durante 24 h. Posteriormente, as amostras foram sujeitas a um processo de polimento manual, com recurso a lixas de SiC, para eliminar pequenas rebarbas e imperfeições. Os corpos obtidos foram sujeitos a uma etapa de queima dos componentes orgânicos (resina e endurecedor) com taxa de aquecimento de 1°C/min até 600°C, com um patamar de 1h

e subsequentemente, sinterizados. Para todas as amostras obtidas, foram estudadas duas temperaturas de sinterização 1550°C e 1600°C com patamares de 2 h e velocidades de aquecimento de 3°C/min.

As peças em verde foram caracterizadas, através de medições de densidade, retracção e resistência à flexão em três pontos.

A densidade relativa, ρ , das peças verde/seco foi calculada através da equação 1:

$$\rho = \frac{m}{v * \rho_{pó}} * 100 \quad (\text{Eq.1})$$

onde m é a massa da amostra e v o seu volume aparente. O $\rho_{pó}$, corresponde à densidade teórica do pó que constitui a peça, sendo de 6,05 g/cm³ no caso da zircónia, e de 3,98 g/cm³ no caso da alumina, ou à densidade teórica da mistura dos dois pós cerâmicos, calculada da seguinte forma, $(0,5 * \rho_{\text{Zircónia}}) + (0,5 * \rho_{\text{Alumina}}) = 5,015 \text{ g/cm}^3$.

A retracção das peças em verde/seco foi calculada através da equação 2:

$$\text{Retracção} = \frac{W_i - W_f}{W_i} * 100 \quad (\text{Eq.2})$$

Em que, W_i corresponde ao comprimento inicial da amostra em verde (igual ao comprimento do molde) e W_f ao comprimento da peça após secagem. Os comprimentos referidos foram medidos com o auxílio de um paquímetro digital (Mitutoyo Co., Kawasaki, Japão).

O cálculo da tensão de ruptura foi realizado através do ensaio de resistência à flexão em três pontos. As barras rectangulares foram colocadas sobre dois apoios posicionados a uma distância L igual a 30 mm, sendo aplicada a uma distância $L/2$ uma carga na direcção axial, com velocidade de aplicação de carga de 1mm/min, até à ruptura do material. Este teste foi realizado através do equipamento de ensaios mecânicos, AG-IS Shimadzu Autograph (Kyoto, Japão), com uma célula de carga 10 kN.

As peças sinterizadas foram caracterizadas por medidas de retracção, densidade, análise microestrutural (SEM), resistência mecânica à flexão em três pontos e ensaios de dureza.

A retracção das peças sinterizadas foi calculada através da equação 1 apresentada anteriormente, em que W_i corresponde ao comprimento das peças após secagem e W_f ao comprimento das peças após sofrerem a etapa de sinterização.

A determinação da densidade foi realizada com base no princípio de Arquimedes. Segundo o princípio da determinação da densidade de sólidos, a densidade ρ é o quociente da massa m e do volume V ($\rho = m/V$). Este princípio diz que cada corpo sólido imerso num fluido sofre uma força de impulsão igual à massa do volume de líquido deslocado. Utilizando um líquido de referência, com densidade ρ_{liq} , conhecida, determinou-se a densidade dos corpos cilíndricos sinterizados às diferentes temperaturas, através das suas pesagens ao ar e quando imersas no líquido, segundo a equação 3:

$$\rho_{arq} = \frac{m_{seco}}{m_{seco} - m_{imerso}} * \frac{\rho_{liq}}{\rho_{pó}} * 100 \quad (\text{Eq.3})$$

onde ρ_{arq} é a densidade da amostra medida experimentalmente, m_{seco} é a massa da peça ao ar e m_{imerso} é a massa da peça imersa no líquido de referência. O líquido de referência utilizado foi o etilenoglicol com uma densidade, ρ_{liq} de 1,11 g/cm³. O $\rho_{pó}$, conforme a composição da peça, corresponde à densidade da zircónia, alumina ou mistura de ambos, descrita anteriormente.

A microestrutura das superfícies de fractura das peças sinterizadas foi analisada por Microscopia Electrónica de Varrimento (SEM, HITACHI, modelo S-4100, Japão).

O ensaio de resistência mecânica à flexão em três pontos das barras rectangulares sinterizadas foi realizado do mesmo modo que nas peças em verde.

O ensaio de dureza permitiu medir a capacidade que os corpos cilíndricos sinterizados possuem de resistir a deformações permanentes [84]. O ensaio de dureza Vickers (HV) foi o escolhido para o presente trabalho prático. Para a aplicação deste ensaio, as amostras devem apresentar uma superfície livre de oxidações e arestas. Além disso, a superfície deve estar plana e sem imperfeições para que a medição seja rigorosamente correcta. Com o intuito de colmatar as imperfeições das amostras, estas foram sujeitas

primariamente a duas etapas: desbaste e polimento. As diferentes peças sinterizadas foram sujeitas a um desbaste, recorrendo ao equipamento RotoPol 21 (Struers, Dinamarca), utilizando discos MD Plano com granulometrias correspondentes aos seguintes graus FEPA-P: 200, 500 e 1200 pela mesma ordem. Foi exercida uma força igual a 40 N durante aproximadamente 10 minutos. Para a etapa de polimento, utilizou-se um disco giratório MD Largo, onde foram aplicados líquidos de polimento (suspensões de diamante de 6 μm , 3 μm e 1 μm), e lubrificante. Durante o polimento foi exercida nas amostras, uma força igual a 30 N durante aproximadamente 10 minutos.

O ensaio de dureza Vickers foi realizado com um durómetro Zwick/Roell Zho (Zwick, Ulm, Alemanha) que permite a aplicação de cargas de diversas amplitudes sobre a amostra através de um indentador de diamante que sobre a amostra, aplicando uma carga de 0.50 kgf (4.9 N) durante aproximadamente 15 segundos. Para cada amostra foram realizadas 12 indentações. As diagonais d_1 e d_2 da marca deixada pelo indentador são medidas e o seu valor médio (D_{med}) é posteriormente determinado.

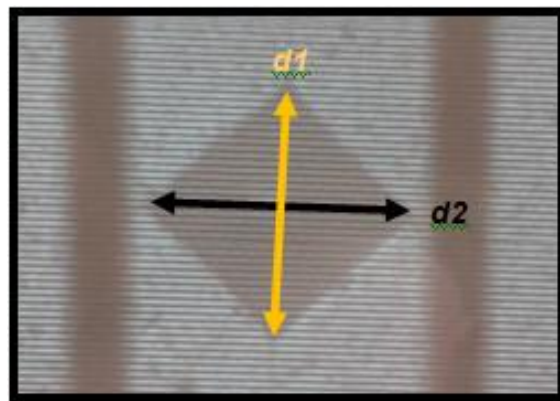


Figura 3.1: Leitura das diagonais d_1 e d_2 para o ensaio Vickers

A dureza Vickers é então calculada através da equação 4 [84]:

$$HV = \frac{1,8544 F}{D_{med}^2} \quad (\text{Eq.4})$$

em que F representa o valor da carga aplicada e D_{med} o valor médio das diagonais d_1 e d_2 .

Na Figura 3.2 estão esquematizadas de uma forma resumida as etapas de todo o processo realizado ao longo deste trabalho.

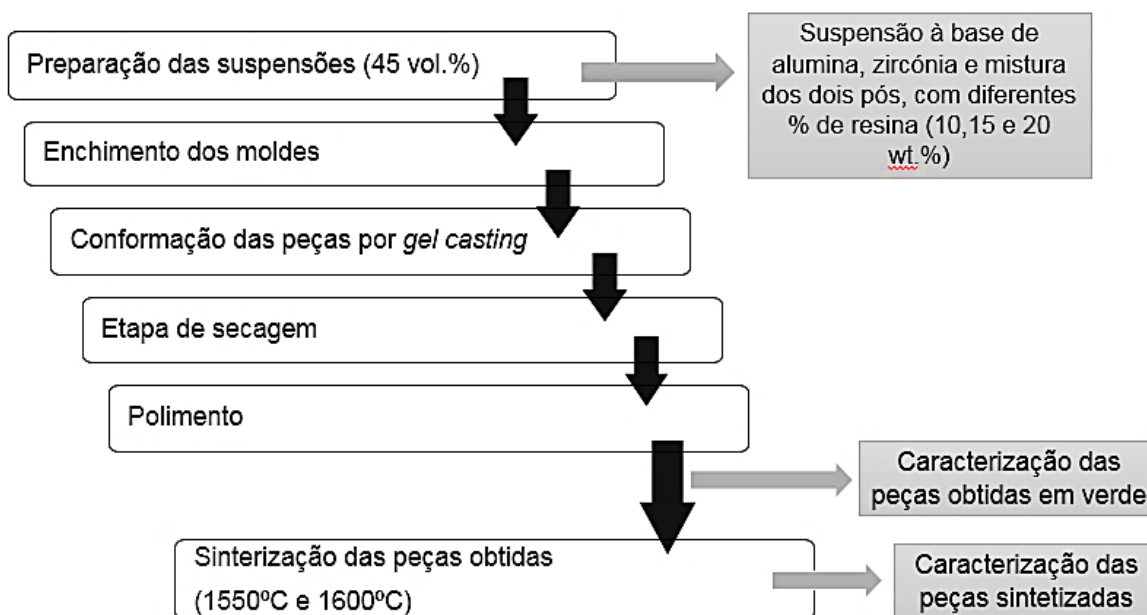


Figura 3.2: Representação esquemática do procedimento realizado ao longo do trabalho

3.4 Preparação dos micromoldes

As madres de microagulhas que deram origem aos moldes são de natureza polimérica e foram fornecidas pela empresa Crospon, no âmbito do Projeto Fabimed (FP7-NMP-FoF, EC-GA FP7-608901). Esta etapa de fabrico de micromoldes foi efectuada nas instalações do INEGI/UP, uma instituição com vasta experiência na prototipagem.

Para o fabrico dos micromoldes, utilizou-se o **silicone Polidimetil-siloxano** (PDMS, Dow Corning Corporation Limited, Coventry, UK). Este tipo de silicone é um material polimérico bastante utilizado na área biomédica, por apresentar características como biocompatibilidade, baixo custo e o facto de ser facilmente manuseado à temperatura ambiente. Além destas características, este silicone possui também outras, como estabilidade e flexibilidade, permitindo uma fácil desmoldagem dos microcomponentes, evitando a sua destruição ou deformação.

Primeiramente, uma mistura de PDMS e do agente de cura Sylgard 184 (Dow Corning Corporation Ltd., Coventry, Reino Unido) foi vertida sobre a madre. Após vazamento, realizou-se uma fase de desgaseificação a vácuo para garantir que todo o ar aprisionado em pequenas bolhas ao longo da superfície era removido, permitindo deste modo, que o molde exiba boa integridade física, comportamento mecânico adequado e uma superfície

funcional isenta de defeitos. O molde foi posteriormente curado à temperatura ambiente durante 24 horas. Após a secagem, a madre foi removida do molde.

Na figura 3.3 está esquematizado o processo de produção do micromolde.

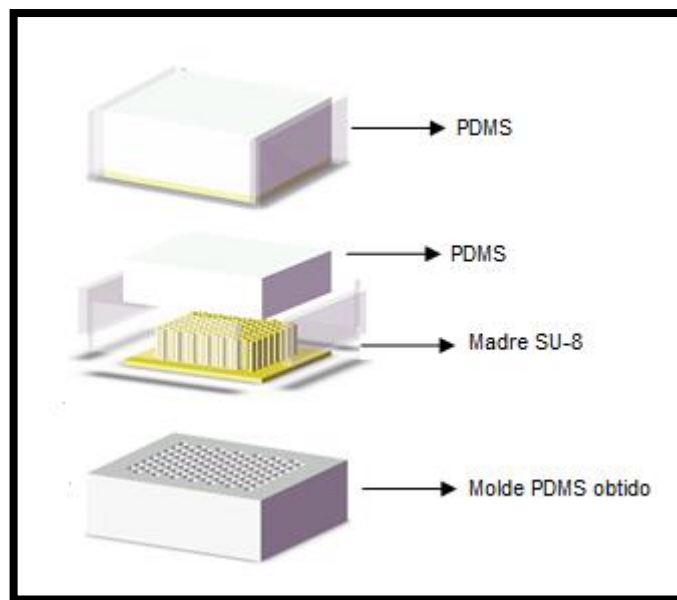


Figura 3.3: Processo de produção do micromolde
Adaptado de [87]

3.5 Preparação e caracterização das microagulhas

A preparação das microagulhas seguiu o mesmo método de conformação (*epoxy gel casting*) apresentado para as peças de dimensões macrométricas preparadas para a caracterização estrutural e mecânica (secção 3.3), com algumas variações, nomeadamente a etapa de enchimento dos moldes. Nesta fase, recorreu-se ao equipamento Ave – *High Vacuum Engineers* (Bristol, Reino Unido) (Figura 3.4), onde a suspensão com a respectiva quantidade de endurecedor é introduzida no micromolde sob vácuo parcial para garantir um enchimento eficaz e completo de todas as microcavidades do molde e posterior eliminação de bolhas de ar originadas no processo. A conformação ocorre no interior do micromolde. Prepararam-se microagulhas com as suspensões concentradas (45 vol.% de sólidos) dos diferentes materiais apresentados anteriormente, zircónia, alumina e mistura dos dois, com diferentes quantidades de resina, em meio aquoso.

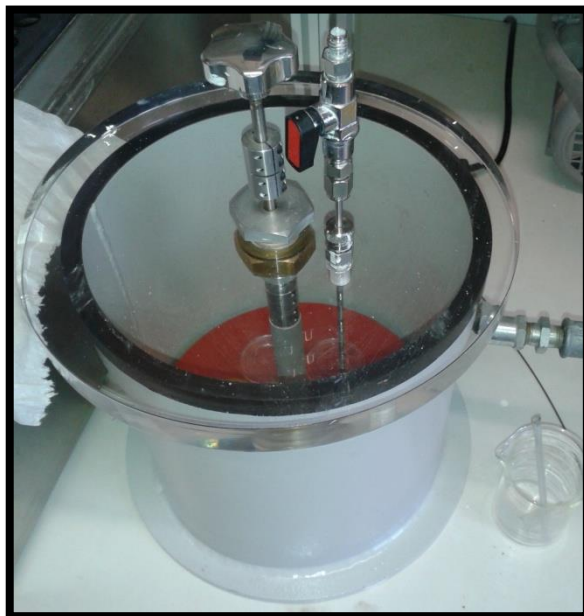


Figura 3.4: Equipamento Ave – *High Vacuum Engineers*

As microagulhas em verde resultantes foram posteriormente desmoldadas cuidadosamente e sujeitas a um processo de secagem num recipiente com humidade e temperatura controlada, durante aproximadamente 12 h e de seguida em estufas a 40°C e 100°C durante aproximadamente 12 h cada.

Em suma, a Figura 3.5 ilustra de uma forma esquematizada o processo de preparação das microagulhas.

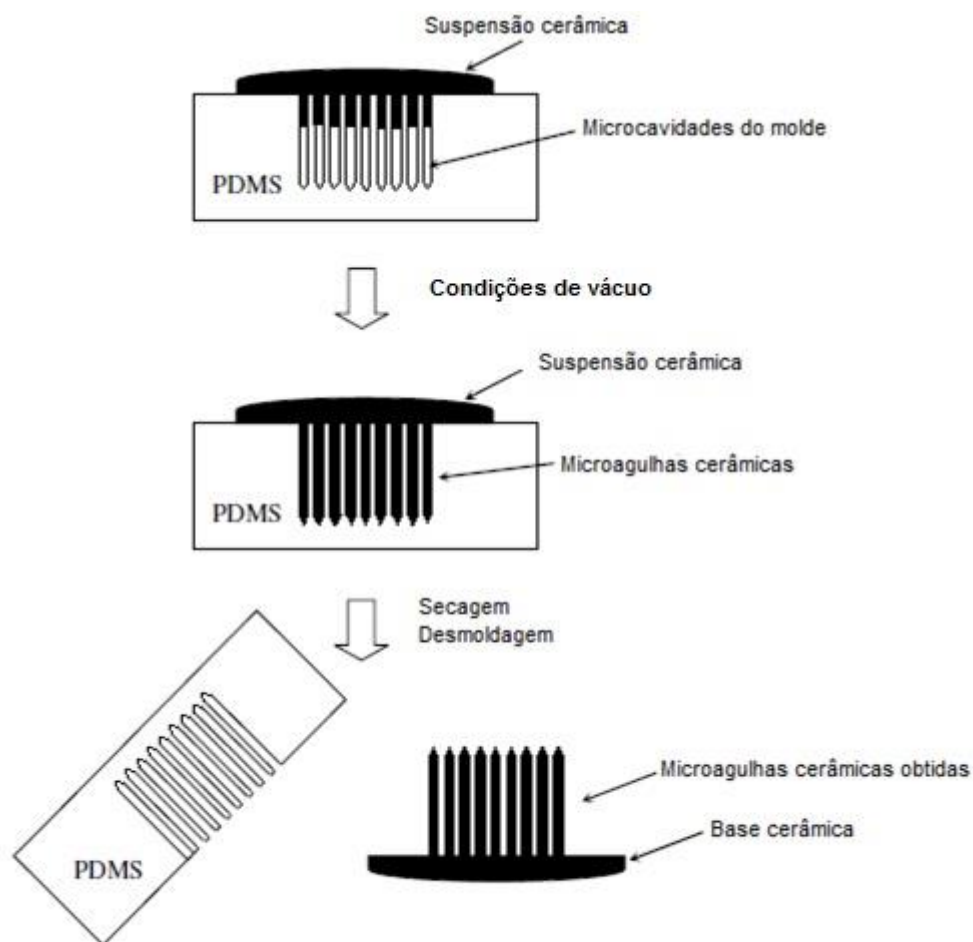


Figura 3.5: Processo de preparação das microagulhas cerâmicas
Adaptado de [81]

A última etapa consistiu na sinterização das microagulhas obtidas a 1550°C e 1600°C durante 2 horas.

As morfologias e os defeitos das microagulhas cerâmicas obtidas em verde e sinterizadas (1550°C e 1600°C) com as diferentes percentagens de resina foram avaliadas por Microscopia Electrónica de Varrimento (SEM, HITACHI, modelo S-4100, Japão).

Capítulo 4

Resultados e Discussão

4. Resultados e Discussão

4.1 Caracterização dos pós cerâmicos

Uma etapa importante para a consolidação de peças cerâmicas através da técnica *epoxy gel casting* é a produção de suspensões estáveis com alto teor de sólidos e com baixa viscosidade [81]. Posto isto, o tamanho e distribuição de tamanhos de partícula dos pós cerâmicos, na ausência e presença de dispersante, bem como o efeito da desaglomeração, foram controlados a fim de melhorar a capacidade de compactação e, conseqüentemente, melhorar a microestrutura das peças obtidas.

As Figuras 4.1 e 4.2 apresentam as distribuições granulométricas dos pós de alumina e zircônia, respectivamente, na ausência e na presença de dispersante (Dolapix CE-64), bem como o efeito da etapa de desaglomeração em moinho de rolos durante 12 h.

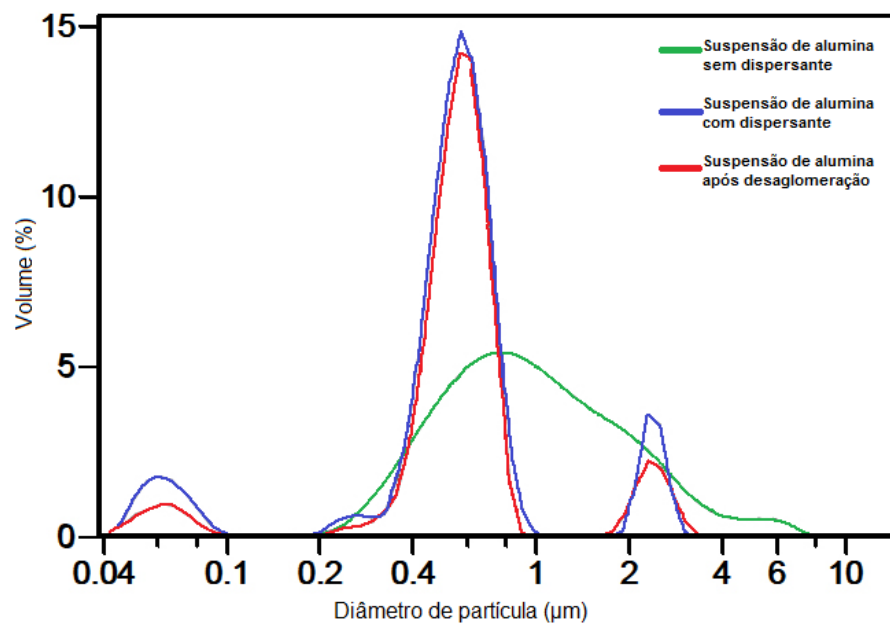


Figura 4.1: Distribuições granulométricas das suspensões preparadas com alumina, na ausência e presença de dispersante e após desaglomeração em moinho de rolos durante 12 h

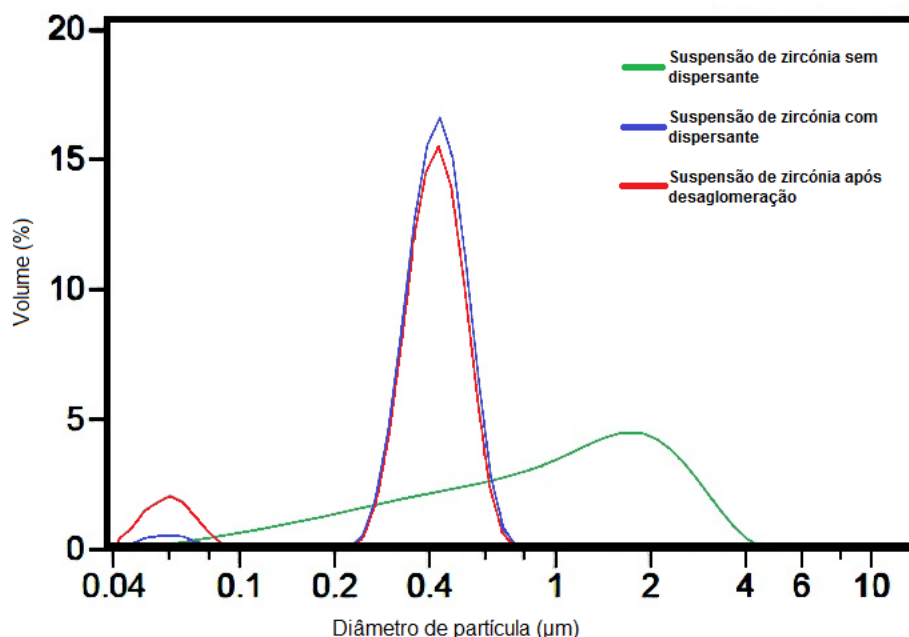


Figura 4.2: Distribuições granulométricas das suspensões preparadas com zircónia, na ausência e presença de dispersante e após desaglomeração em moinho de rolos durante 12 h

Tal como seria de esperar, o tamanho e distribuição de tamanhos das partículas de ambos os pós é superior na ausência de dispersante, comparativamente com os valores medidos na presença do dispersante. Na ausência de dispersante, os pós de alumina e de zircónia apresentam distribuições alargadas e aparentemente unimodais com tamanhos médios de partículas de $\sim 1,3 \mu\text{m}$ e $1,2 \mu\text{m}$, respectivamente. Na presença de dispersante, a aparente distribuição unimodal de partículas da alumina transformou-se numa distribuição mais estreita com três populações de partículas centradas a $0,07$; $0,6$ e $2,5 \mu\text{m}$, aproximadamente e com um tamanho médio de $\sim 0,7 \mu\text{m}$. Da mesma forma, o pó de Zircónia na presença de dispersante apresenta uma distribuição de partículas mais estreita e bimodal, com duas populações de partículas centradas a $0,07$ e $0,4 \mu\text{m}$, aproximadamente, e com um tamanho médio de $\sim 0,4 \mu\text{m}$. Estas diferenças devem-se às dimensões coloidais das partículas dos pós cerâmicos e ao facto de as condições de dispersão (suspensões preparadas apenas em água destilada) não serem propícias ao desenvolvimento de uma densidade de carga eléctrica superficial suficientemente elevada para repelir electrostaticamente as partículas. Assim, na ausência de dispersante, as partículas apresentam uma forte tendência para a aglomeração sob a acção das forças atractivas de *Van-der-Walls*.

Quando estas partículas são colocadas num meio líquido, a sua elevada área superficial específica acentua a relevância das forças superficiais, afectando directamente o estado de dispersão das partículas com formação de aglomerados, tornando a distribuição de tamanhos mais alargada. Para evitar a aglomeração das partículas, é necessário promover o desenvolvimento de forças de repulsão entre elas que superem as forças de atracção. Isso pode ser conseguido através da adição de um dispersante adequado que promova a repulsão entre as partículas, e impeça a sua aproximação de modo a obter uma suspensão constituída por partículas individualizadas, livre de aglomerados [88].

Dada a elevada concentração de sólidos, requerida para as suspensões usadas no presente trabalho, o uso de um dispersante adequado é essencial para obter suspensões concentradas, homogéneas, estáveis e com viscosidades compatíveis com os processos de fabrico.

Além da adição de dispersante, e devido à elevada concentração de sólidos, as suspensões foram também sujeitas a uma fase de desaglomeração em moinho de rolos. Esta tem particular importância porque fornece energia suficiente para separar as partículas unidas por forças intermoleculares fracas ou mesmo ligações químicas mais fortes resultantes das etapas de preparação dos pós (ex.: secagem, calcinação) tornando a suspensão mais homogénea e livre de aglomerados.

Dos resultados obtidos é possível verificar que o processo de moagem foi particularmente eficiente na fragmentação das partículas maiores, comparativamente com os resultados observados para os pós na presença de dispersante.

Verifica-se que todas as suspensões estudadas possuem distribuições de partículas com diferentes tamanhos, tal como observado anteriormente para os pós na presença de dispersante. A suspensão preparada com o pó de Alumina apresenta uma distribuição de tamanhos trimodal. Por sua vez, as suspensões preparadas com pó de Zircónia e a mistura dos dois pós apresentam uma distribuição de tamanhos bimodal. Por este motivo, é esperado um aumento da capacidade de empacotamento das partículas das suspensões de alumina e da mistura dos dois pós, e por conseguinte, um comportamento mais fluído das suspensões uma vez que as partículas de menores dimensões podem ocupar os espaços intersticiais entre as partículas de maiores dimensões e libertar o líquido imobilizado nesses espaços. Desta forma, uma distribuição de tamanhos de partícula mais alargada permite uma fracção de volume de sólidos mais elevada, mantendo um dado nível de viscosidade, um ponto-chave para o fabrico de peças

cerâmicas com êxito por meio de técnicas de consolidação por via coloidal, tais como o *epoxy gel casting* [82].

4.2 Caracterização das suspensões

A presença de cargas à superfície das partículas afecta a distribuição de iões na sua vizinhança, aumentando a concentração de iões de carga de sinal contrário (contra-íões) junto à superfície e diminuindo a concentração de iões de carga do mesmo sinal (co-íões), conduzindo assim à formação de uma dupla camada eléctrica à volta das partículas [89, 90].

Quando partículas electricamente carregadas são submetidas a um campo eléctrico, movem-se em direcção ao eléctrodo de polaridade oposta à carga superficial, com uma velocidade proporcional ao campo eléctrico aplicado, fenómeno, denominado por electroforese. Ao movimentar-se, a partícula leva consigo os iões que se encontram mais fortemente adsorvidos, deixando para trás os mais frouxamente ligados. O potencial eléctrico no plano de deslizamento entre essa unidade em movimento e o meio circundante é denominado de potencial zeta [89, 90].

As forças atractivas de *Wan-der-Walls* são normalmente balanceadas por forças repulsivas de longo alcance, que podem ser originadas pela dupla camada eléctrica à volta das partículas ou derivar da adsorção superficial de espécies poliméricas ou polielectrólitas fornecidas pelos agentes de dispersão. A componente electrostática (densidade de carga superficial original e/ou resultante da adsorção de espécies electricamente carregadas) é sensível ao valor de pH do meio e poder ser avaliada através de medidas electroforéticas. Por outro lado, a adsorção de espécies de natureza polimérica ou polielectrólita fornecidas pelos dispersantes, também afectam a estabilidade das partículas em suspensão. A adsorção de espécies poliméricas neutras através de pequenos segmentos das suas cadeias, formando laços e caudas que se distendem para a solução em configurações tais que impeçam a aproximação de partículas até distâncias curtas conducentes à coagulação, contribui para a estabilização das suspensões através de um mecanismo estéreo. De forma semelhante, a adsorção de cadeias poliméricas com grupos funcionais ionizados e com configurações que mantenham as partículas separadas umas das outras, também contribui para a estabilização das suspensões através de um mecanismo misto designado de electroestéreo [61, 85].

A eficácia dos dispersantes na estabilização depende de variadíssimos factores (composição química, concentração, comprimento de cadeia, tipos de grupos funcionais, etc.) e do tipo de mecanismo que gera as forças de repulsão entre as partículas (electrostáticas, estérea ou electroestérea).

Um passo crítico para o sucesso da consolidação de peças cerâmicas a partir do *epoxy gel casting* é a produção de uma suspensão homogénea e estável. A dispersão e a estabilidade das partículas cerâmicas numa suspensão dependem do potencial zeta [75].

Posto isto, previamente à preparação das suspensões, realizaram-se medições de potencial zeta na ausência e na presença de 1 wt.% dos diferentes dispersantes (Dolapix CE-64, Duramax D-3005, Tiron, Dispex A40) para os dois pós cerâmicos. Para o caso da zircónia avaliaram-se também os efeitos da adição de diferentes concentrações dos mesmos dispersantes no potencial zeta. Estes estudos visaram recolher informação acerca da eficácia dos diferentes dispersantes e do teor mais adequado para a estabilização de partículas.

A Figura 4.3 apresenta os resultados das medidas de potencial zeta para as partículas de zircónia na presença e ausência de dispersante.

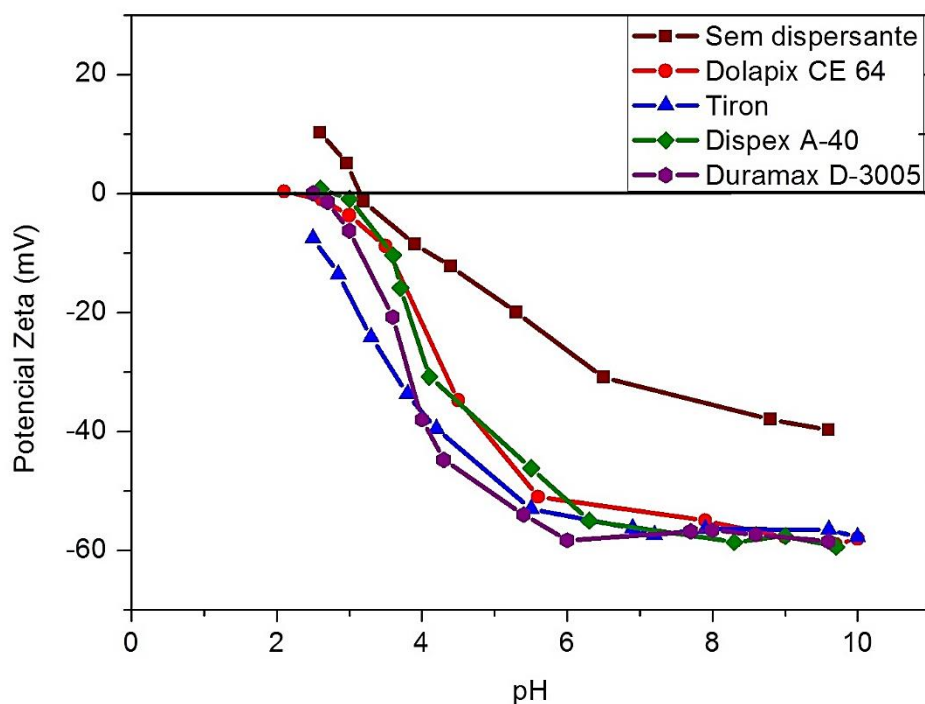


Figura 4.3: Curvas de electroforese da zircónia na ausência e na presença de 1 wt.% de Dolapix CE 64, Tiron, Dispex A-40 e Duramax D-3005

O PIE da zircónia corresponde a um pH de 3–4, aproximadamente. Todos os dispersantes adicionados causaram um deslocamento do ponto isoeléctrico (e de toda a curva de electroforese), para valores mais ácidos de pH, confirmando a sua natureza aniónica. Na zona de estudo correspondente ao pH natural das soluções de dispersante (pH \approx 8) os grupos polianiónicos dissociados serão adsorvidos à superfície das partículas de zircónia [85]. Os resultados obtidos foram inconclusivos para a escolha do melhor dispersante para as suspensões à base de zircónia, visto que apresentam valores de potencial zeta muito semelhantes.

Desta forma, procedeu-se a medições de potencial zeta a diferentes concentrações dos mesmos dispersantes. A Figura 4.4 apresenta os resultados obtidos.

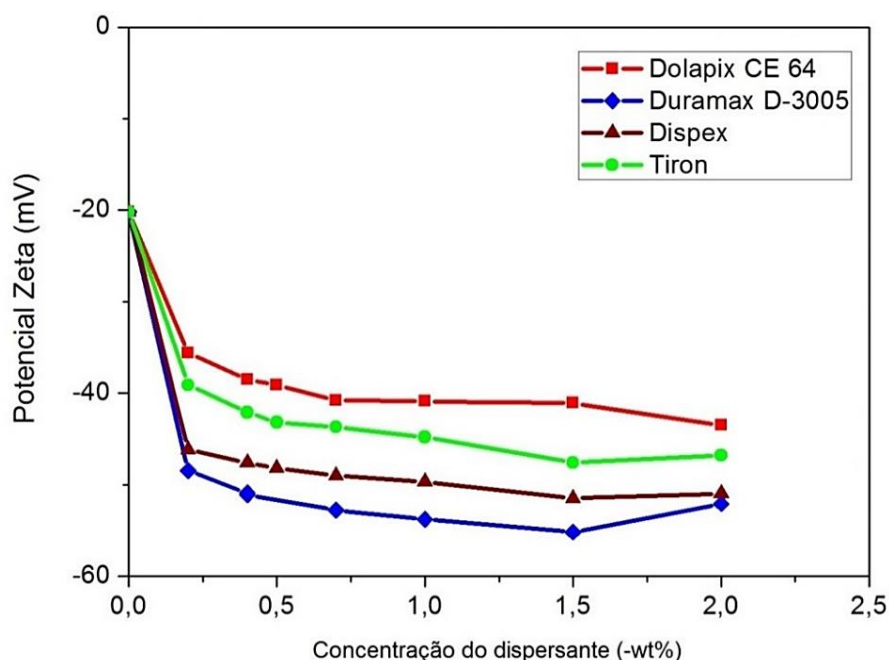


Figura 4.4: Evolução do potencial zeta com a adição de quantidades (wt.%) crescentes de dois dispersantes (Dolapix CE 64 e Duramax 3005)

A um maior valor absoluto de potencial zeta (neste caso valor de potencial zeta mais negativo) corresponde uma repulsão electrostática mais forte entre as partículas e, consequentemente, uma melhor estabilização electrostática das partículas em suspensão. Da análise dos resultados obtidos pode verificar-se que o Duramax D-3005 é aquele que origina valores absolutos de potencial zeta mais elevados, atingindo cerca de -50 mV.

Com base nestes resultados, prepararam-se suspensões com 1 wt.% do dispersante Duramax D-3005 e verificou-se que não era possível atingir a concentração de sólidos pretendida (45% volume ou superior), apresentando as suspensões viscosidades elevadas e um aspecto floculado. O mesmo foi verificado para as suspensões preparadas com os dispersantes Tiron e Dispex A-40. Surpreendentemente, quando se efectuou o mesmo estudo com o dispersante Dolapix CE-64, foi possível preparar suspensões desfloculadas e homogêneas com concentrações de sólidos relativamente elevadas (45% vol.) Estes resultados aparentemente contraditórios derivam do facto de a medição de potencial zeta avaliar apenas a componente electrostática para a estabilização dos pós, ignorando o contributo dos dispersantes para a estabilização estérica.

Para comprovar estes resultados, efectuaram-se medições reológicas das suspensões preparadas na presença de Dolapix CE-64 e Duramax D-3005 (os dispersantes que apresentaram maiores e menores valores absolutos de potencial zeta). Para tal, prepararam-se suspensões à base de Zircónia em meio aquoso contendo 45 vol.% de sólidos na presença de 1 wt.% de cada um dos dispersantes, Duramax D-3005 e Dolapix CE-64.

A Figura 4.5 apresenta o comportamento de fluxo das referidas suspensões.

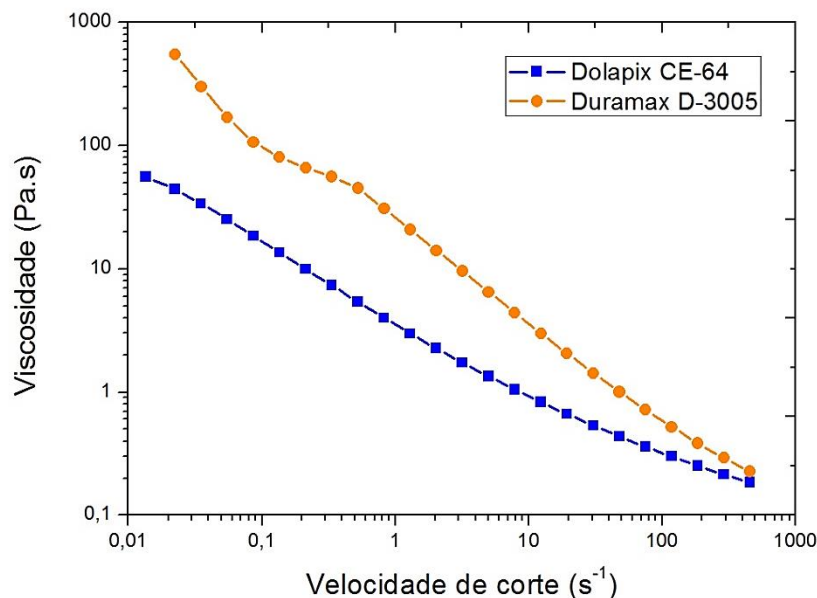


Figura 4.5: Curvas de fluxo das suspensões à base de zircónia, preparadas com Dolapix CE-64 e Duramax D-3005

Dos resultados obtidos, é possível verificar que para ambas as suspensões a viscosidade diminui com o aumento da velocidade de corte. Apesar da sua contribuição para a estabilização electrostática ser inferior, de acordo com os resultados de potencial zeta (Figura 4.7), o Dolapix CE-64 confere uma viscosidade mais baixa às suspensões, sendo, portanto, mais eficaz na estabilização das partículas de zircónia quando comparado com o Duramax D-3005. Esta maior eficácia do Dolapix CE-64 só pode ser atribuída à sua contribuição para a estabilização estérea que supera a sua menor componente electrostática, originando uma repulsão entre as partículas mais eficiente [85].

Com este estudo foi possível seleccionar o dispersante Dolapix CE-64 como sendo o mais adequado para preparar suspensões estáveis e concentradas à base de zircónia.

Para comprovar os resultados apresentados na literatura para estabilização de partículas de alumina, fizeram-se medições de potencial zeta para a alumina sem dispersante e na presença do dispersante Dolapix CE-64. Os resultados obtidos estão apresentados na Figura 4.6.

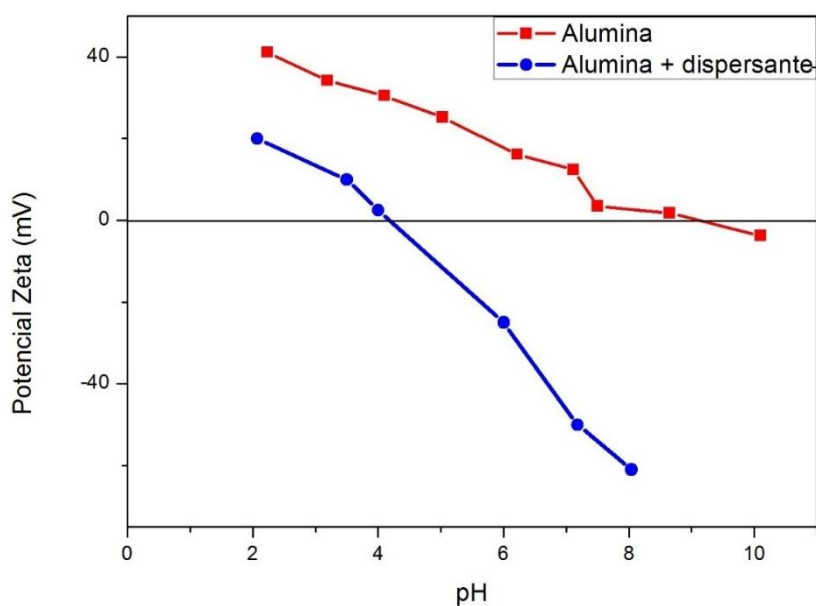


Figura 4.6: Curvas de electroforese da alumina na ausência e na presença de 1 wt.% de Dolapix CE 64

O PIE da alumina corresponde a um pH de 9, aproximadamente. O dispersante Dolapix CE-64 adicionado originou um deslocamento do ponto isoelectrico (e de toda a curva de electroforese), para valores mais ácidos de pH (pH de 4–5), confirmando o seu carácter aniónico.

Ao pH natural das suspensões ($\text{pH} \approx 8$) os grupos polianiónicos dissociados adsorvem fortemente na superfície das partículas positivamente carregadas da alumina, alterando a sua carga superficial. No pH de trabalho ($\text{pH} \approx 8$) na presença de Dolapix CE-64, as forças de interacção repulsivas predominam mantendo as partículas afastadas umas das outras, promovendo a desfloculação [91]. Estes resultados permitem concluir que o Dolapix CE-64 é um forte modificador de carga superficial para uma suspensão à base de alumina.

Propriedades de fluxo

Tal como foi já mencionado, os métodos de consolidação directa, como o *epoxy gel casting*, requerem o uso de suspensões concentradas de forma a maximizar a densidade dos corpos em verde e minimizar a retracção durante os processos de secagem e sinterização. Por outro lado, sendo o objectivo o enchimento de micromoldes com cavidades de dimensões submicrométricas é fundamental que as suspensões apresentem fluidez suficiente para garantir o seu enchimento na totalidade. Desta forma, todas as suspensões estudadas foram sujeitas a medidas de fluxo com o objectivo de seleccionar as condições experimentais que possam levar à obtenção de suspensões com um equilíbrio optimizado de carga de sólidos e propriedades reológicas. As propriedades de fluxo de uma suspensão são baseadas nas respostas da sua viscosidade em função da deformação, quando é sujeita a uma determinada tensão. Para o processamento coloidal de cerâmicos, o conhecimento das propriedades de fluxo é importante para compreender o comportamento das suspensões quando sujeitas a uma determinada deformação, por exemplo durante o enchimento [89].

As Figuras 4.7, 4.8 e 4.9 apresentam as curvas de fluxo das suspensões concentradas (45 vol.%) em meio aquoso, à base de alumina, mistura dos dois pós e zircónia na presença de 10, 15 e 20 wt.% de resina, respectivamente.

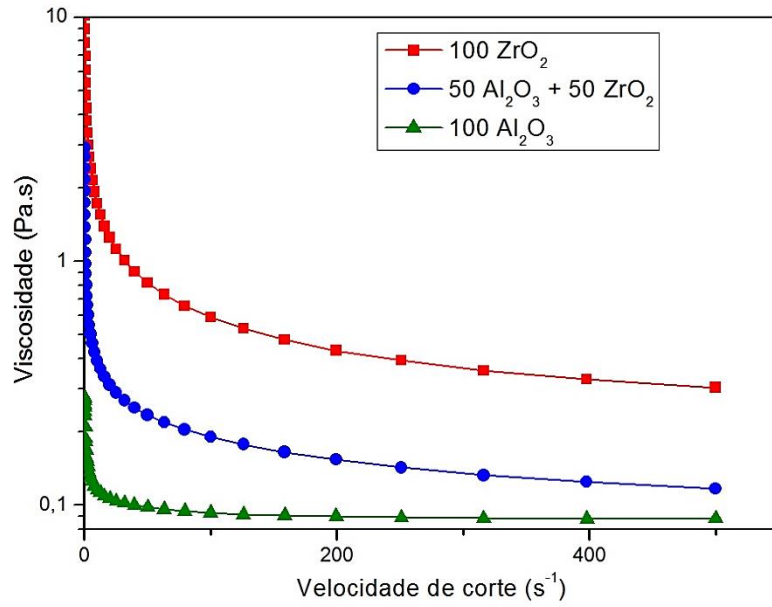


Figura 4.7: Curvas de fluxo das suspensões concentradas de zircônia, alumina e mistura de ambos os pós na presença de 10 wt.% resina

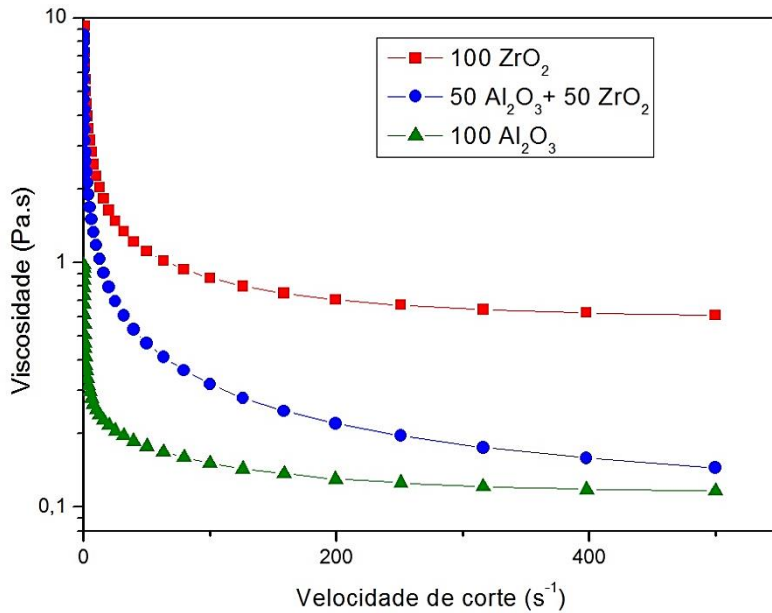


Figura 4.8: Curvas de fluxo das suspensões concentradas de zircônia, alumina e mistura de ambos os pós na presença de 15 wt.% resina

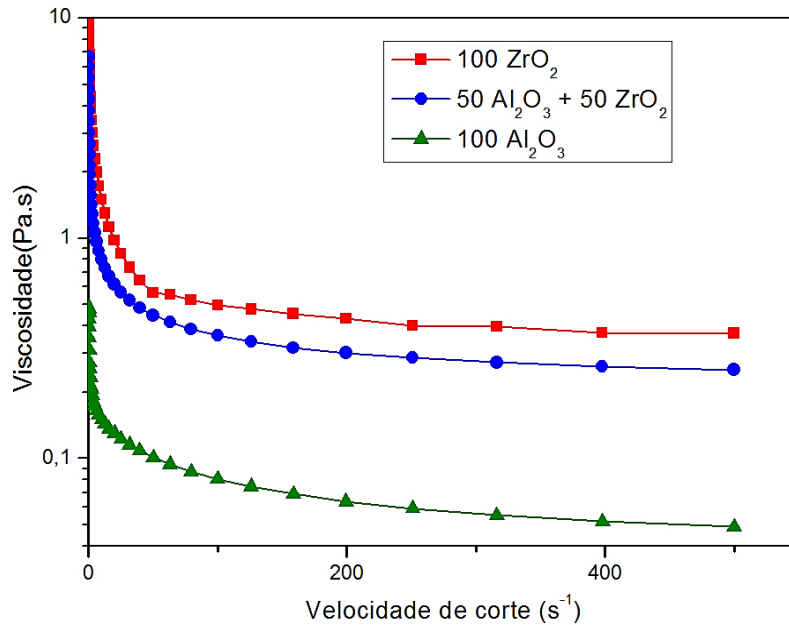


Figura 4.9: Curvas de fluxo das suspensões concentradas de zircónia, alumina e mistura de ambos os pós na presença de 20 wt.% resina

Em todas as suspensões, a viscosidade diminui com o aumento da velocidade de corte, ou seja todas as suspensões exibem um comportamento reo-fluidificante em toda a gama de taxas de corte testadas, o que é característico de sistemas bem desfloculados e estáveis. O comportamento reo-fluidificante corresponde a uma ruptura gradual da rede formada nas suspensões altamente concentradas. Com o aumento da velocidade de corte, algum do líquido aprisionado dentro da estrutura de rede é libertado, formando-se uma estrutura mais ordenada na direcção do fluxo, resultando assim num decréscimo da viscosidade, como verificado nos resultados apresentados nas Figuras acima.

Destes resultados, pode verificar-se também que a presença da resina nas suspensões e o aumento da sua quantidade não interfere negativamente na viscosidade das suspensões, podendo até contribuir para a melhoria da dispersão das partículas quer por estabilização estérica pelas cadeias poliméricas da resina, quer electroestérica pela presença de cargas iónicas ao longo da cadeia [82].

Para a mesma quantidade de resina, é possível verificar que as curvas de fluxo variam consoante a natureza do pó cerâmico utilizado na suspensão. As suspensões de zircónia são as que apresentam viscosidades superiores, sendo seguidas pelas suspensões mistas, sendo as suspensões de alumina as fluídas. Estas diferenças de viscosidade podem ser atribuídas a diferentes factores: o tamanho e distribuição de tamanhos de partículas e interacções específicas entre a superfície das partículas e as espécies

dissolvidas no meio aquoso. No caso da alumina, tal como se mostrou anteriormente (Figura 4.1), esta possui uma distribuição de partículas mais alargada quando comparada com a zircónia que dá origem a um melhor empacotamento e, por isso a um sistema mais fluído [82, 92]. A existência de partículas de diferentes dimensões faz com que as partículas de menores dimensões possam preencher os espaços intersticiais deixados pelas partículas maiores, libertando a água ali contida, contribuindo beneficemente para a fluidificação do sistema. Por outro lado, as partículas de alumina em meio aquoso apresentam carga superficial positiva numa gama mais alargada de valores de pH (de pH 2 a pH 9) quando comparadas com as partículas de zircónia, que apresentam o ponto isoeléctrico a pH 3–4. Por este motivo as partículas de alumina possuem maior afinidade para adsorver as espécies de natureza aniónica do dispersante, tornando o carácter repulsivo mais acentuado e consequentemente, a dispersão mais eficaz, quando comparada com as partículas de zircónia. As misturas dos dois pós apresentam sempre um valor de viscosidade intermédio, como seria de esperar.

Comportamento de gelificação (modo oscilatório)

Embora, um comportamento reo-fluidificante seja essencial para o sucesso de uma suspensão fluída, como forma de garantir o preenchimento eficaz de todas as microcavidades do molde, é necessário estudar o comportamento da suspensão após a adição do endurecedor, ou seja, o processo de gelificação. Posto isto, avaliou-se e controlou-se o efeito da quantidade de resina no comportamento de gelificação das suspensões após a adição do endurecedor (0.275 g por grama de resina), com medidas reológicas em modo oscilatório. A oscilação é um teste não destrutivo que mede simultaneamente as componentes viscosas e elásticas de um sistema e permite acompanhar a sua evolução em função das variáveis experimentais tais como o tempo, tornando possível acessar ao comportamento das suspensões na gelificação. A componente elástica é expressa pelo módulo elástico (G') que caracteriza a magnitude da tensão armazenada no material e, a componente viscosa é expressa pelo módulo viscoso (G'') que, representa a energia perdida como dissipação viscosa por cada ciclo de deformação. Estes dois parâmetros, G' e G'' , são influenciados pela frequência de oscilação, concentração, temperatura e percentagem de deformação [89].

As Figuras 4.10, 4.11 e 4.12 apresentam a evolução de G' e G'' ao longo do tempo para suspensões na presença de 10, 15 e 20 wt.% de resina, respectivamente, para as três composições estudadas (alumina, mistura dos dois pós cerâmicos e zircónia).

- Suspensões preparadas com 10 wt.% resina

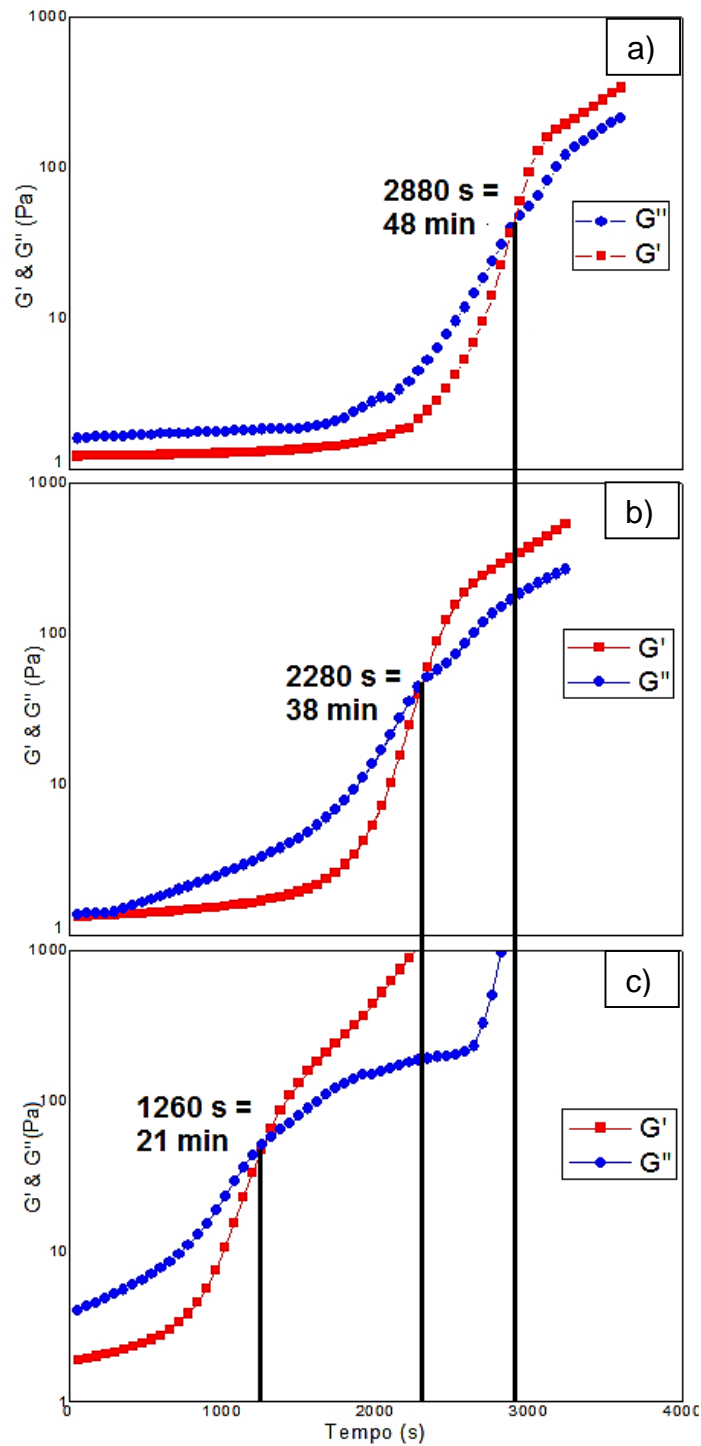


Figura 4.10: Evolução dos módulos elástico (G') e viscoso (G'') ao longo do tempo para as suspensões de a) alumina, b) mistura dos pós e c) zircônia, após adição de endurecedor, contendo 45 vol.% de sólidos na presença de 10 wt.% de resina

- Suspensões preparadas com 15 wt.% resina

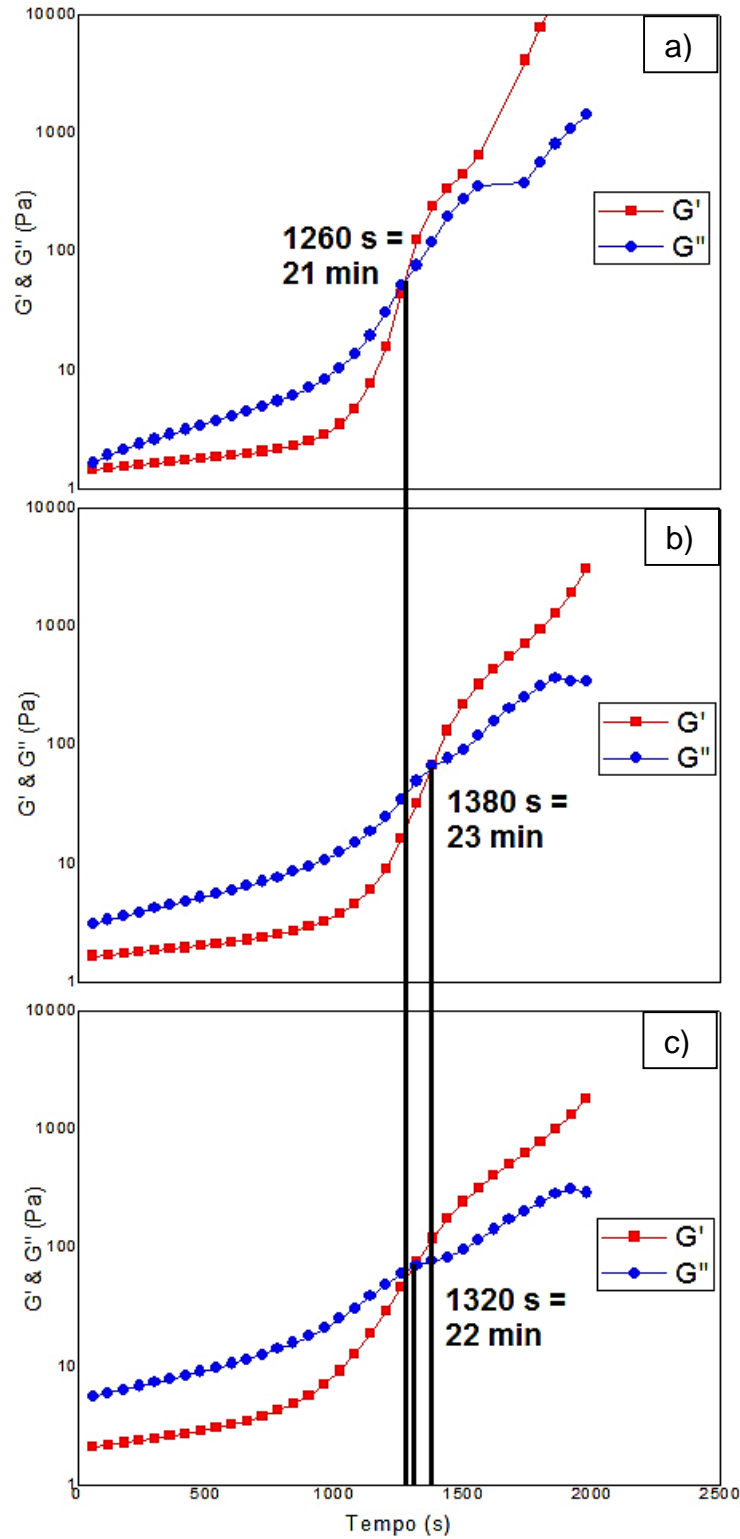


Figura 4.11: Evolução dos módulos elástico (G') e viscoso (G'') ao longo do tempo para as suspensões de a) alumina, b) mistura dos pós cerâmicos e c) zircônia, após adição de endurecedor, contendo 45 vol.% de sólidos na presença de 15 wt.% de resina

- Suspensões preparadas com 20 wt.% resina

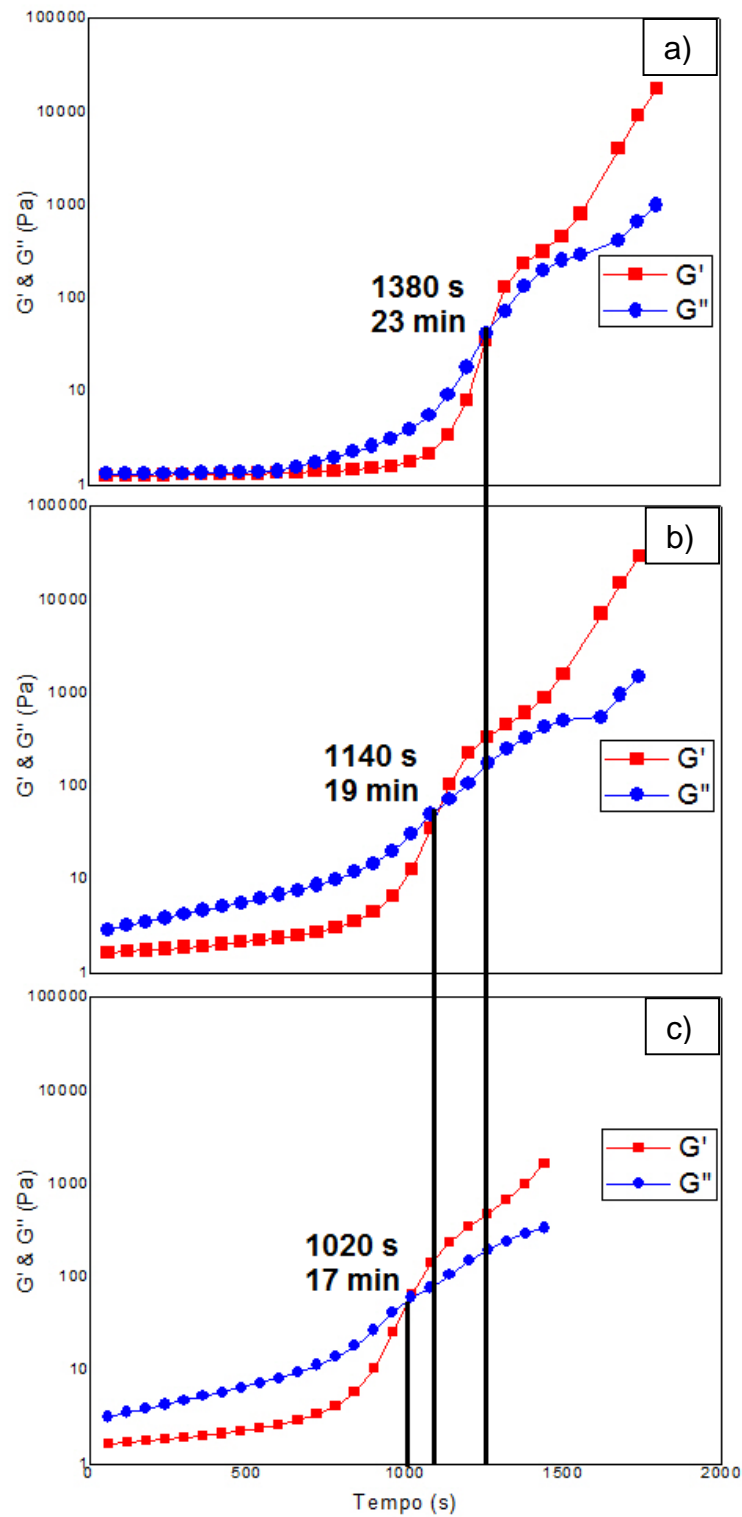


Figura 4.12: Evolução dos módulos elástico (G') e viscoso (G'') ao longo do tempo para as suspensões de a) alumina, b) mistura dos pós cerâmicos e c) zircônia, após adição de endurecedor, contendo 45 vol.% de sólidos na presença de 20 wt.% de resina

Em todas as suspensões estudadas, os parâmetros em estudo, G' e G'' aumentam ao longo do tempo. No início das medições, G'' prevalece em relação ao G' , o que significa que o carácter viscoso das suspensões é predominante. Este período de tempo é de elevada importância no processo de conformação por *epoxy gel casting*, dado que é o único período disponível para efectuar o enchimento dos moldes sem que esta atinja um valor de viscosidade demasiado elevado que impeça o fluxo da suspensão nas microcavidades do molde. O momento em que as curvas de G' e G'' se cruzam é considerado o ponto de gelificação, ou seja, o ponto a partir do qual o componente elástico G' , passa a predominar sobre o componente viscoso G'' , o que significa que o carácter elástico prevalece ao longo do restante processo de gelificação. A rigidez vai aumentando com o tempo e conduz à consolidação das peças. Quando a rigidez é suficiente para ultrapassar as elevadas tensões de corte envolvidas na operação de desmoldagem, procede-se à retirada dos componentes consolidados do molde.

O comportamento na gelificação depende fortemente da quantidade de resina adicionada à suspensão. Os tempos médios de gelificação das três suspensões avaliadas diminuíram de 35 min (na presença de 10 wt.% resina), para 22 min (na presença de 15 wt.% resina) e para 19 min (na presença de 20 wt.% resina). A força do gel é tanto maior quanto maior for a quantidade de resina. De notar, que estas medições não acompanharam o processo total de endurecimento, tendo sido retiradas as amostras do reómetro numa fase intermédia, de forma a não danificar o equipamento. O completo endurecimento das amostras no reómetro poderia originar colapso da amostra no sistema cone/prato, sendo difícil a sua remoção.

Para a mesma quantidade de resina, é possível verificar que os comportamentos na gelificação variam consoante a natureza do pó cerâmico utilizado na suspensão. As suspensões de zircónia são as que apresentam tempos de gelificação inferiores, sendo seguidas pelas suspensões mistas, sendo as suspensões de alumina as que apresentam tempos na gelificação superiores. Estas diferenças devem-se ao carácter catiónico da resina. Como verificado nas Figuras 4.3 e 4.6, as partículas de zircónia apresentam um carácter mais ácido. Logo, a afinidade da resina para a superfície das partículas de zircónia deverá ser superior à verificada entre a mesma resina e a superfície das partículas de alumina. Estas diferenças deverão determinar partições diferentes das moléculas de resina pela superfície das partículas e em solução, esperando-se que a quantidade adsorvida seja maior no caso da zircónia e, conseqüentemente, menor será a

fracção de resina que permanece na solução. A maior afinidade da resina para adsorver à superfície das partículas de zircónia, fortalece a ligação entre as partículas, aumentando a rigidez ou força de gel (G'), resultando, consequentemente, numa diminuição do tempo de gelificação. O contrário se verifica para as partículas de alumina. A menor afinidade da resina para adsorver à superfície das suas partículas faz com que menor quantidade de resina seja envolvida na ligação directa entre as partículas, e, consequentemente, maior deverá ser a fracção de resina que permanece na solução. Estas tendências são muito claras para os teores de resina de 10 e 20 wt.%, sendo aparentemente menos evidentes para 15 wt.% de resina. As razões deste aparente desvio ainda não estão completamente claras e deverão ser objecto de confirmação em trabalhos futuros.

4.3 Caracterização das peças em verde

As peças em verde após secagem foram caracterizadas por medições de retracção verde-seco, densidade e resistência mecânica à flexão em três pontos. Nas Tabelas 4.1, 4.2 e 4.3 estão apresentados os resultados destas medições, sendo possível obter, com estes resultados, informações relativas à influência da quantidade de resina nas características das peças em verde.

Retracção

Tabela 4.1: Retracção das peças em verde após secagem

Percentagem de resina / Composição das peças	100 Al ₂ O ₃	50 Al ₂ O ₃ + 50 ZrO ₂	100 ZrO ₂
10 wt.%	9,6% ± 0,6	9,5% ± 0,3	8,4% ± 0,4
15 wt.%	10,7% ± 0,3	9,5% ± 0,3	8,6% ± 0,8
20 wt.%	11,4% ± 0,7	10,0% ± 1,2	8,9% ± 0,5

Densidade**Tabela 4.2:** Densidade relativa das peças em verde após secagem

Percentagem de resina / Composição das peças	100 Al ₂ O ₃	50 Al ₂ O ₃ + 50 ZrO ₂	100 ZrO ₂
10 wt.%	62,6% ± 0,2	57,2% ± 0,6	53,0% ± 0,2
15 wt.%	64,3% ± 0,7	58,8% ± 0,1	55,9% ± 0,4
20 wt.%	65,8% ± 0,2	60,1% ± 0,2	56,5% ± 0,1

Resistência mecânica à flexão (MPa)**Tabela 4.3:** Resistência mecânica à flexão das peças em verde após secagem

Percentagem de resina / Composição das peças	100 Al ₂ O ₃	50 Al ₂ O ₃ + 50 ZrO ₂	100 ZrO ₂
10 wt.%	23,7 ± 0,6	22,6 ± 0,2	28,9 ± 0,9
15 wt.%	23,1 ± 0,8	31,2 ± 0,7	35,6 ± 0,9
20 wt.%	49,1 ± 0,6	69,4 ± 0,4	83,2 ± 1,7

Da análise da Tabela 4.1 é possível verificar que para todas as composições estudadas, a retracção aumenta com o aumento da quantidade de resina. Comparando os valores de retracção das diferentes composições para a mesma quantidade de resina, é possível verificar que a retracção também varia com a natureza do pó cerâmico utilizado na suspensão. Obtiveram-se valores superiores de retracção para as peças preparadas com alumina, de seguida para a mistura dos dois pós e por fim, valores inferiores para as peças preparadas com zircónia. Com base apenas nos tamanhos médios das partículas, esperar-se-ia que a ordem fosse a inversa, isto é, os corpos de zircónia constituídos por partículas mais finas deveriam retrair mais durante a secagem. Mas sabe-se que a retracção e o grau de empacotamento das partículas não dependem só do tamanho médio destas mas também da sua distribuição granulométrica. Ora, a distribuição

granulométrica mais alargada da alumina é favorável à formação de corpos em verde com graus de empacotamento mais elevados partindo de suspensões iniciais com a mesma fracção volúmica de sólidos. Estes resultados sugerem que a distribuição granulométrica joga aqui um papel determinante. Por outro lado, as forças de interacção moleculares-iónicas entre a resina e a superfície das partículas dos dois óxidos, com naturezas físico-químicas diferentes, também podem jogar aqui algum papel. Como referido acima, a superfície das partículas de zircónia atrai uma maior quantidade de resina (adsorvida) deixando uma fracção menor da mesma em solução. Este “excesso” de resina na solução irá polimerizar nos espaços intersticiais entre as partículas formando uma rede de capilares cujo diâmetro diminui com o aumento da concentração de resina, tendo fortes implicações na extensão da retracção durante a secagem [82]. A maior quantidade de resina em excesso na solução no caso da alumina pode assim contribuir para os maiores valores de retracção verde-seco medidos para os componentes à base deste óxido, bem como a tendência geral das variações de retracção verde-seco observadas para os vários sistemas.

A Tabela 4.2 mostra que os valores de densidade relativa dos corpos em verde são superiores para a alumina, seguidos da mistura dois pós e, por fim, valores inferiores para as peças preparadas com zircónia. Este ordenamento dos resultados é consistente com o que foi discutido acima, nomeadamente, com as capacidades de empacotamento dos diferentes pós, e com as percentagens de retracção linear verde-seco. Verifica-se também que a densidade relativa dos corpos em verde aumenta de forma sistemática com o aumento do teor de resina. Esta tendência clara pode explicar-se através dos efeitos cumulativos derivados de valores de retracção verde-seco crescentes, provavelmente originados pelos finos capilares formados nos espaços intersticiais onde se acumula o excesso de resina, e pelo facto de essa resina (com densidade teórica de $1,11 \text{ g/cm}^3$) contribuir para a massa medida dos corpos em verde [82].

Os valores mais elevados da resistência mecânica à flexão dos corpos em verde à base de zircónia são consistentes com a hipótese de uma maior adesividade da resina à superfície destas partículas, quando comparada com a superfície da alumina. Ou seja, uma maior adesividade entre partículas, leva ao aumento do tamanho aparente das partículas, garantindo uma melhor conexão entre as partículas, que consequentemente leva a uma maior resistência mecânica à flexão. A mesma hipótese também suporta a

tendência geral das variações de resistência mecânica à flexão dos corpos em verde, medidos para os vários sistemas.

Verificou-se que a retracção verde-seco, densidade verde-seco e a resistência mecânica à flexão são favorecidas com o aumento do teor de resina adicionado às suspensões. Partindo apenas de soluções de resina verificou-se que a retracção verde-seco era superior no caso do sistema com 20 wt.% em comparação com a solução contendo 10 wt.% [82]. O mesmo se verificou em termos de densidade e resistência mecânica à deformação da resina endurecida. Isto permite concluir que o excesso de resina em solução contribui de forma sinérgica para a rigidez dos corpos em verde, quer por via de uma retracção verde-seco e densidade mais extensa, quer por via do aumento de rigidez da “matriz” polimérica que envolve as partículas cerâmicas. Mas este efeito benéfico do teor de resina para as propriedades mecânicas é limitado, podendo mesmo ser contraproducente. Com efeito, verificou-se que a resistência mecânica à flexão dos corpos sinterizados derivados dos sistemas com 20 wt.% de resina não pôde ser medida por estes apresentarem fissuras. Crê-se que essas fissuras terão sido iniciadas na etapa de secagem, devido a elevadas tensões mecânicas derivadas das enormes sucções capilares exercidas pela rede de poros finos da “matriz” polimérica que envolve as partículas cerâmicas. Assim, especula-se que o maior contributo para a resistência mecânica à flexão dos corpos em verde é a adesividade da resina à superfície das partículas.

4.4 Caracterização das peças sinterizadas

A sinterização é uma das etapas mais importantes do processo de obtenção de componentes cerâmicos, pois é através dela que se pode controlar parâmetros microestruturais de extrema importância para o comportamento dos materiais, como tamanho de grão, volume de poros e características de forma (formato dos poros e sua distribuição) [93].

As peças sinterizadas foram caracterizadas por medidas de densidade (Tabela 4.4), retracção (Tabela 4.5), análise microestrutural (Figuras 4.13-4.16) resistência à flexão em três pontos (Tabela 4.6) e ensaios de dureza (Tabela 4.7).

Não se apresentam os resultados relativos às peças sinterizadas preparadas com 20 wt.% de resina porque as amostras apresentavam fissuras após a sinterização. Admite-

se que essas fissuras tenham sido formadas e/ou iniciadas como resultados de elevadas tensões mecânicas durante a secagem, originadas pela rede fina de capilares formada pela polimerização *in situ* da resina epoxídica derivadas da elevada quantidade de componentes orgânicos tornando os seus resultados inviáveis. A ocorrência destes problemas é mais provável em peças de tamanhos macrométricos, como as barras e corpos cilíndricos usados na caracterização dos corpos em verde e sinterizados, devido aos maiores gradientes de humidade entre a superfície de evaporação e o interior dos corpos a secar. Isto chama a atenção para a necessidade de conduzir a etapa de secagem com muito cuidado, especialmente em peças de maiores dimensões. No caso de microcomponentes este problema perde acuidade uma vez que as distâncias entre a superfície de evaporação e as partes mais internas são diminutas, e a razão entre a área superficial exposta e o volume é muito superior. O mesmo tipo de considerandos também se aplica à queima dos componentes orgânicos por volta dos 600°C [82]. Em resumo, a quantidade de resina a usar não deverá exceder a estritamente requerida para garantir a integridade dos microcomponentes na etapa da desmoldagem.

Densidade das peças sinterizadas

Tabela 4.4: Densidade relativa das peças sinterizadas

10 wt.% resina	100 Al ₂ O ₃	50 Al ₂ O ₃ + 50 ZrO ₂	100 ZrO ₂
1550°C	96,81% ± 1,05	97,99% ± 0,15	99,12% ± 0,20
1600°C	97,29% ± 0,87	98,29% ± 0,22	99,36% ± 0,32
15 wt.% resina	100 Al ₂ O ₃	50 Al ₂ O ₃ + 50 ZrO ₂	100 ZrO ₂
1550°C	97,63% ± 0,17	98,85% ± 0,32	99,45% ± 0,12
1600°C	98,39% ± 0,37	99,02% ± 0,56	99,55% ± 0,37

Retracção das peças sinterizadas**Tabela 4.5:** Retracção das peças sinterizadas

10 wt.% resina	100 Al₂O₃	50 Al₂O₃ + 50 ZrO₂	100 ZrO₂
1550°C	14,33% ± 2,75	16,83% ± 0,38	19,71% ± 1,88
1600°C	16,32% ± 1,02	17,59% ± 1,30	20,33% ± 0,99
15 wt.% resina	100 Al₂O₃	50 wt.% Al₂O₃ + 50 ZrO₂	100 ZrO₂
1550°C	16,43% ± 0,94	17,82% ± 1,62	20,53% ± 0,67
1600°C	16,97% ± 1,14	18,22% ± 0,36	21,02% ± 0,85

Durante a sinterização das amostras, ocorre a queima dos componentes orgânicos (resina e endurecedor) por volta dos 600°C [82], sendo esperado um decréscimo da densidade com o aumento da quantidade de resina. A Tabela 4.4 apresenta os valores de densidade relativa das peças sinterizadas a diferentes temperaturas. É possível verificar que a densidade de todas as amostras aumenta com o aumento da temperatura de sinterização de 1550°C para 1600°C. De facto, temperaturas de sinterização mais elevadas, favorecem os processos de difusão e consequentemente, a redução da porosidade, garantindo uma densificação superior. Contudo, como os valores de densificação são muito próximos ($\pm 1\%$) entre as duas temperaturas, sinterizar as amostras a 1550°C pode ser suficiente para obter as propriedades necessárias para o respectivo uso do microcomponente.

A Tabela 4.4 mostra também que a densidade relativa das peças sinterizadas aumenta sempre com o aumento do teor de resina de 10 para 15 wt.%. Este aumento é consistente com a evolução observada para a densidade dos corpos em verde. Significa, pois, que partindo-se de um grau de densificação superior em que as partículas estão mais próximas umas das outras, favorece a eliminação da porosidade durante a sinterização. Comparando os dois materiais, alumina e zircónia, foram obtidos valores superiores de densidade relativa para as amostras à base de zircónia. Pressupõe-se portanto que, para as temperaturas estudadas, ocorreu uma diminuição mais eficaz do número de poros nas peças de zircónia comparativamente às peças de alumina. Isto não

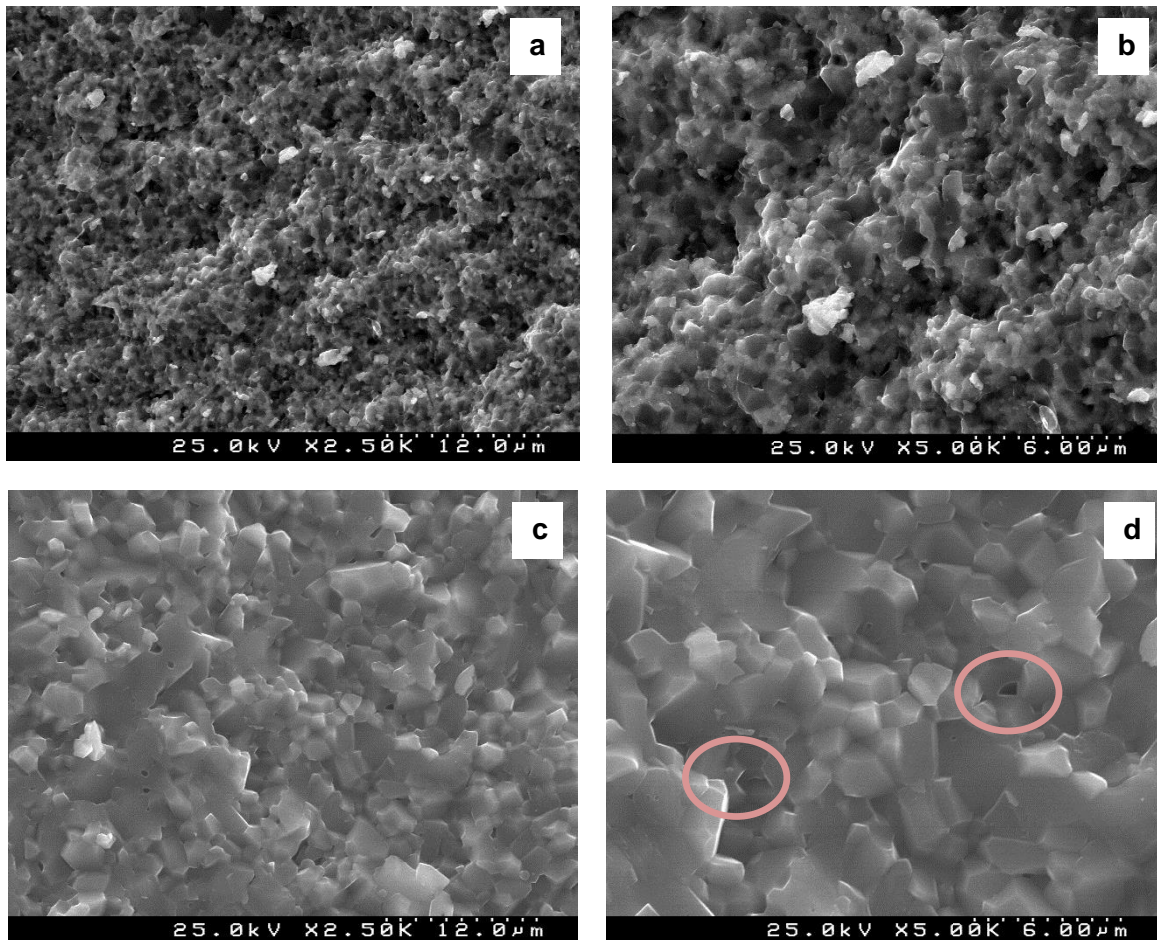
é surpreendente considerando que a zircónia é um óxido menos refractário do que a alumina.

Analisando a Tabela 4.5 é possível verificar que os valores de retracção e de densidade seguem a mesma tendência, como seria de esperar. Constata-se que, entre todas as composições estudadas, a retracção mais elevada ocorreu nas peças preparadas à base de zircónia na presença de 15 wt.% resina e sinterizadas a 1600°C.

Análise microestrutural

As microestruturas das superfícies de fractura das peças sinterizadas são apresentadas nas Figuras 4.13-4.16, com o intuito de validar os valores de densidade medidos anteriormente, bem como verificar diferenças entre as temperaturas de sinterização e quantidades de resina.

- Microscopia electrónica de varrimento (SEM) das peças sinterizadas a **1550°C** preparadas com **15 wt.% de resina**



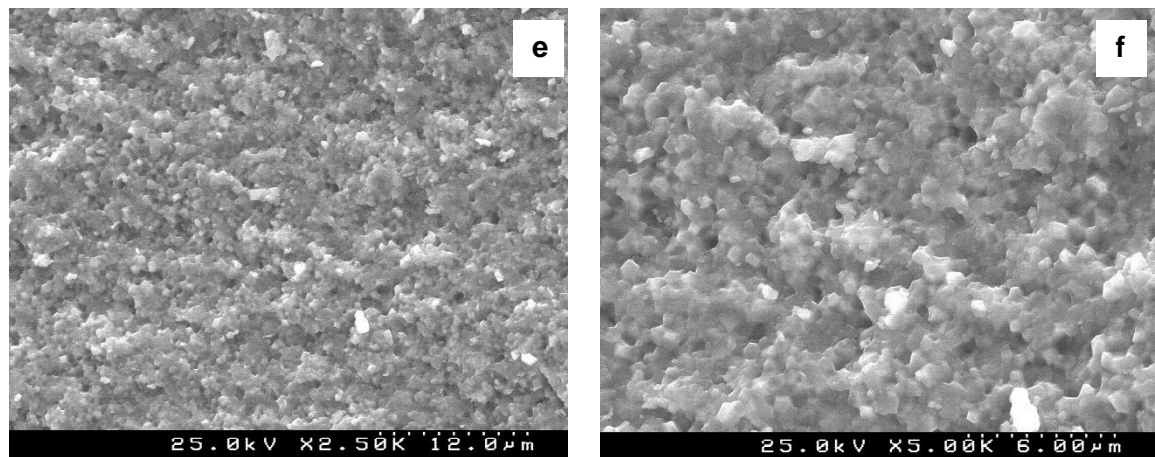
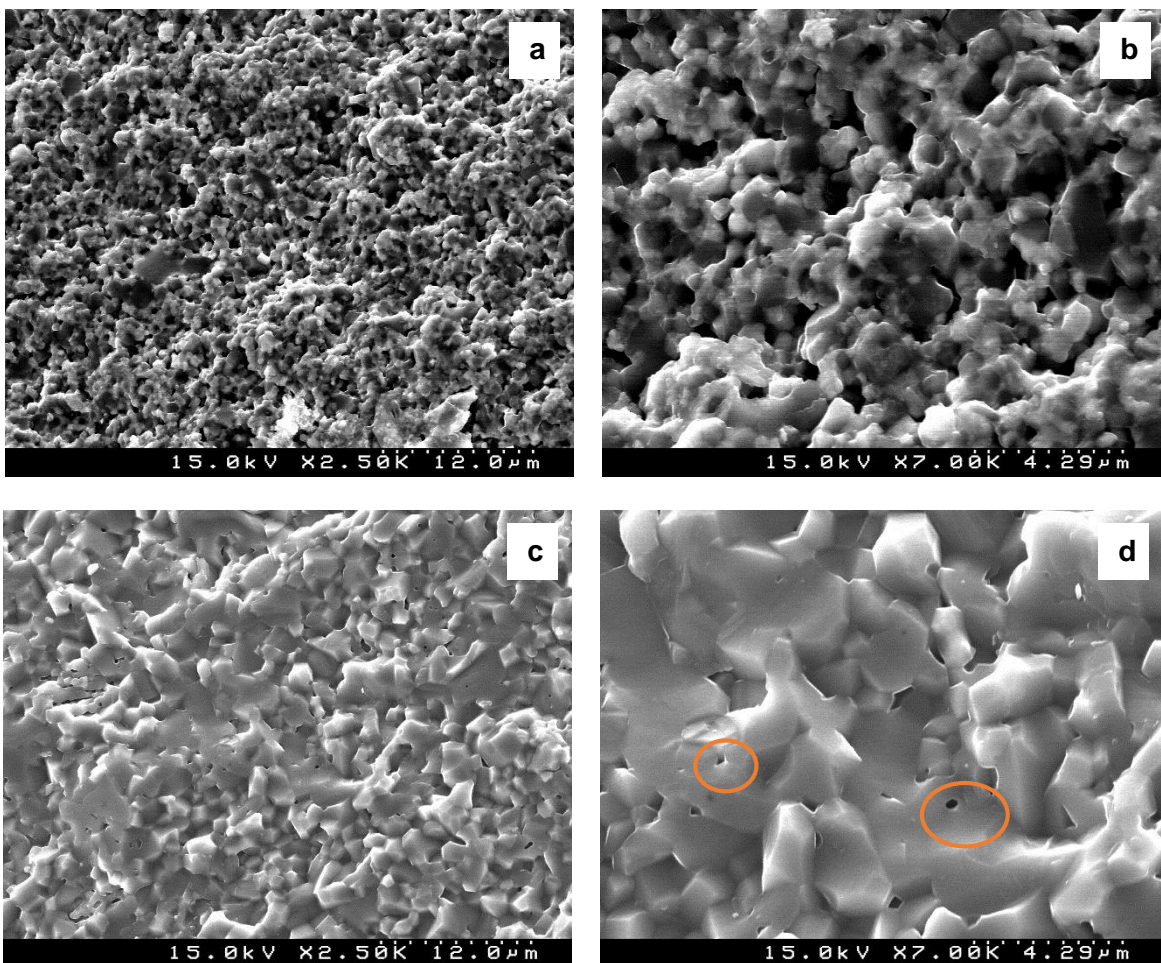


Figura 4.13: Micrografias obtidas por SEM das peças sinterizadas a 1550°C das seguintes composições: a) e b) mistura de ambos os pós cerâmicos, c) e d) alumina, e) e f) zircónia na presença de 15 wt.% de resina

- Microscopia electrónica de varrimento (SEM) das peças sinterizadas a **1550°C** preparadas com **10 wt.% de resina**



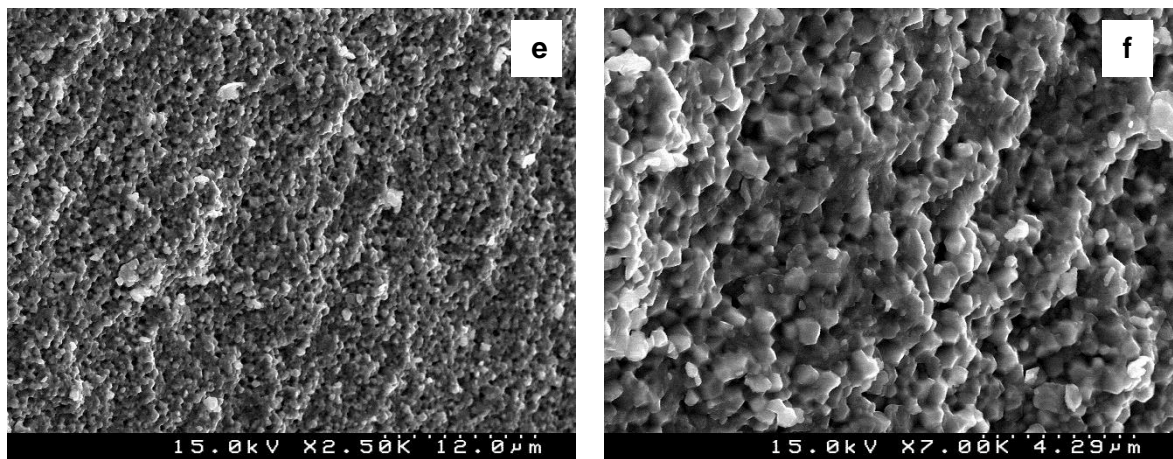
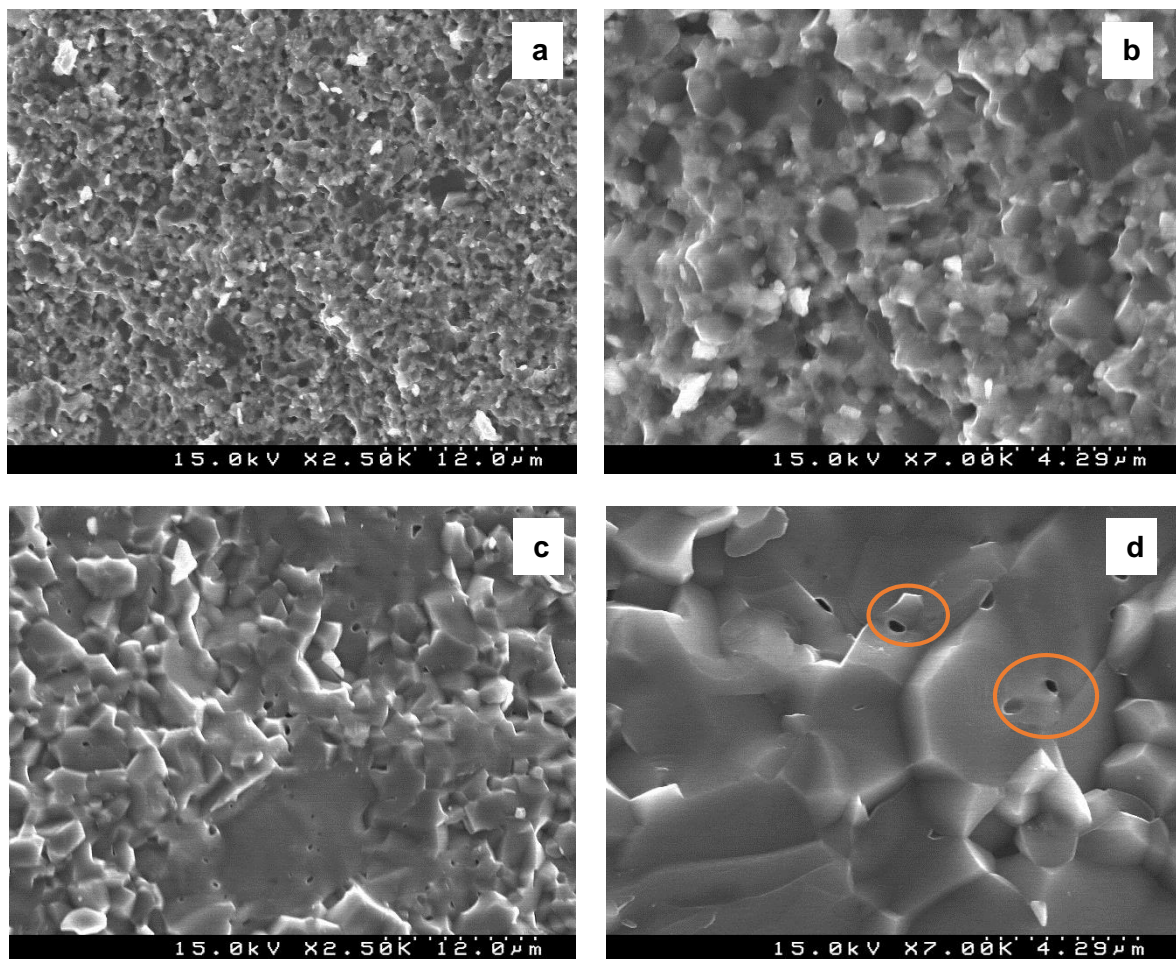


Figura 4.14: Micrografias obtidas por SEM das peças sinterizadas a 1550°C das seguintes composições: a) e b) mistura de ambos os pós cerâmicos, c) e d) alumina, e) e f) zircónia na presença de 10 wt.% de resina

- Microscopia electrónica de varrimento (SEM) das peças sinterizadas a **1600°C** preparadas com **10 wt.% de resina**



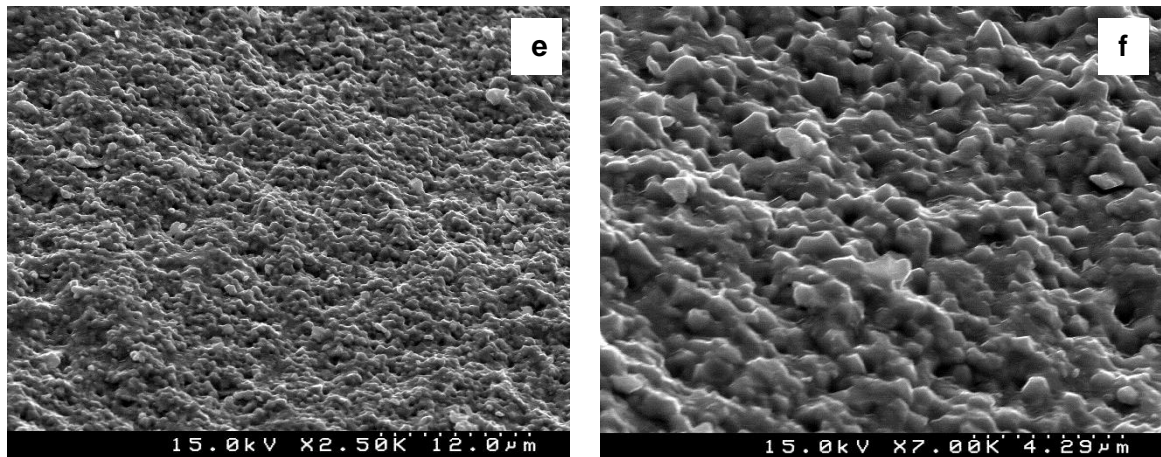
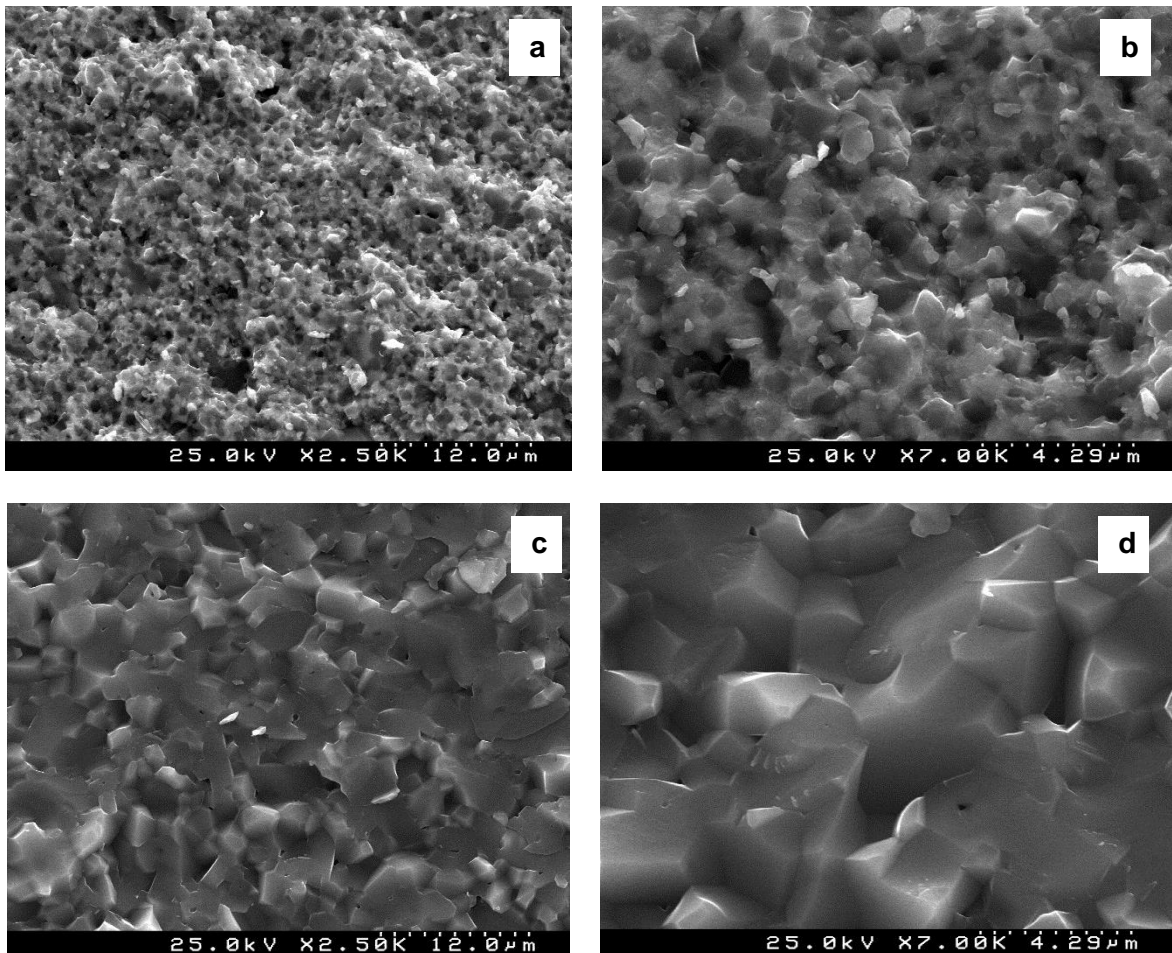


Figura 4.15: Micrografias obtidas por SEM das peças sinterizadas a 1600°C das seguintes composições: a) e b) mistura de ambos os pós cerâmicos, c) e d) alumina, e) e f) zircónia na presença de 10 wt.% de resina

- Microscopia electrónica de varrimento (SEM) das peças sinterizadas a **1600°C** preparadas com **15 wt.% de resina**



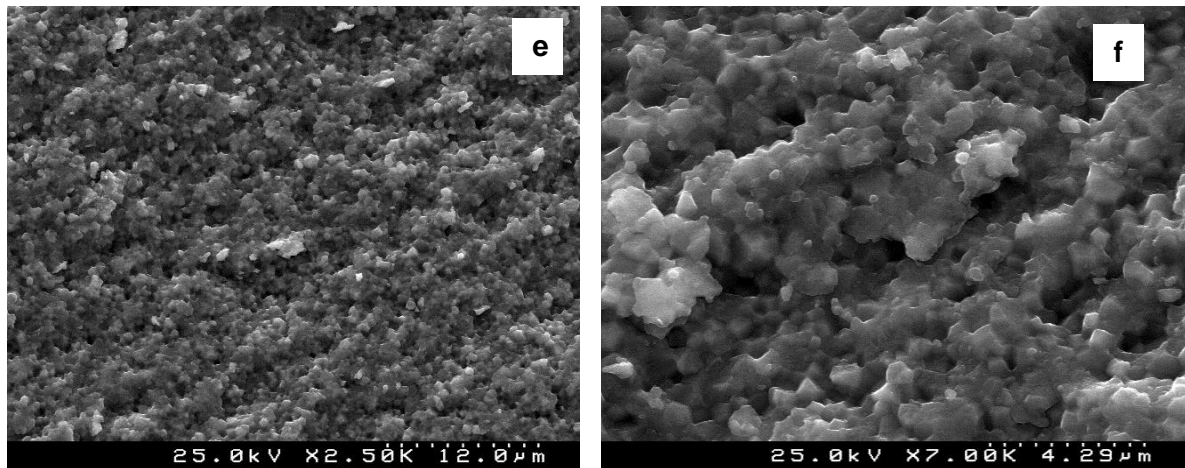


Figura 4.16: Micrografias obtidas por SEM das peças sinterizadas a 1600°C das seguintes composições: a) e b) mistura de ambos os pós cerâmicos, c) e d) alumina, e) e f) zircônia na presença de 10 wt.% de resina

As imagens das superfícies de fractura vêm corroborar os resultados já discutidos anteriormente. De facto, observa-se que todas as amostras apresentam um nível de densificação elevado, tal como se verificou nas medidas de densidade, com um ligeiro aumento do tamanho de grão com o aumento da temperatura de sinterização de 1550°C para 1600°C. As microestruturas de todas as amostras apresentam-se relativamente densas e homogêneas. Por outro lado, não se verificam diferenças significativas nas microestruturas das amostras com diferentes quantidades de resina, o que comprova o facto da presença dos componentes orgânicos não ser prejudicial na densificação do material, caso seja feita de uma forma controlada.

Nas Tabelas 4.6 e 4.7 estão apresentados os resultados das medições das propriedades mecânicas das peças sinterizadas, nomeadamente da resistência mecânica à flexão e dureza. Os valores de dureza devem ser analisados com cautela uma vez que foi verificado entretanto que o equipamento poderá estar descalibrado, dando origem a resultados inflacionados. Estes resultados terão de ser confirmados futuramente.

Resistência à flexão (MPa)**Tabela 4.6:** Resistência mecânica à flexão das peças sinterizadas

10 wt.% resina	100 Al₂O₃	50 Al₂O₃ + 50 ZrO₂	100 ZrO₂
1550°C	297,6 ± 20,4	386,7 ± 60,7	416,5 ± 30,7
1600°C	303,8 ± 36,8	325,2 ± 60,2	432,6 ± 40,0
15 wt.% resina	100 Al₂O₃	50 Al₂O₃ + 50 ZrO₂	100 ZrO₂
1550°C	299,1 ± 50,4	434,0 ± 91,9	521,7 ± 107,1
1600°C	486,3 ± 95,5	440,765 ± 57,1	576,3 ± 34,4

Dureza (GPa)**Tabela 4.7:** Dureza das peças sinterizadas

10 wt.% resina	100 Al₂O₃	50 Al₂O₃ + 50 ZrO₂	100 ZrO₂
1550°C	55,0 ± 0,5	50,2 ± 0,2	47,0 ± 0,1
1600°C	56,5 ± 0,5	56,3 ± 0,3	51,2 ± 0,2
15 wt.% resina	100 Al₂O₃	50 Al₂O₃ + 50 ZrO₂	100 ZrO₂
1550°C	59,2 ± 0,2	56,9 ± 1,2	52,5 ± 0,2
1600°C	60,6 ± 0,1	57,1 ± 0,1	54,9 ± 0,2

Da análise dos resultados, é possível verificar que, para todas as composições estudadas, os valores de resistência mecânica à flexão e de dureza são superiores nas amostras preparadas com 15 wt.% resina. Este comportamento está em concordância com os elevados valores de densidade das peças preparadas com 15 wt.% apresentados anteriormente. Um empacotamento mais denso das partículas resulta numa maior força

de interacção entre as partículas, melhorando consequentemente as propriedades mecânicas das peças [84].

Em termos de resistência mecânica à flexão dos corpos sinterizados, verifica-se que as peças à base de zircónia apresentam valores mais elevados comparativamente com as de alumina. Já em termos de dureza observa-se uma relação oposta. Estas diferenças devem-se às propriedades mecânicas intrínsecas de cada um dos materiais [84].

A superior dureza da alumina é bem conhecida, justificando o uso de alumina “transparente” em protecção balística [94].

A zircónia pura existe em três estruturas cristalinas diferentes: monocíclica, tetragonal e cúbica. As transformações de fase na zircónia combinada com alguns óxidos refractários (como por exemplo, a alumina) podem dar origem a materiais cerâmicos com tenacidade à fractura excepcionalmente alta. Este aumento é devido à transformação de fase tetragonal para monocíclica. Sob a acção de tensões que provocam pequenas fracturas no material cerâmico, a fase tetragonal da zircónia transforma-se em fase monocíclica, originando uma expansão de volume do precipitado que retarda a propagação da fractura. A acção das tensões impede o crescimento da fractura e age como uma barreira energética para o crescimento da fractura. O impedimento do avanço das fracturas, traduz-se num aumento de tenacidade do cerâmico [84, 95]. Face a este mecanismo de tenacificação da zircónia, a propriedade mecânica onde se esperaria melhorias significativas para a mistura alumina e zircónia, seria a tenacidade à fractura, que poderá ser explorada em trabalhos futuros.

4.5 Caracterização da madre da microagulha e do micromolde produzido

A Figura 4.17 apresenta alguns aspectos da madre de base polimérica utilizada para o fabrico dos micromoldes, fornecida pela empresa Crospon no âmbito do Projeto Fabimed, que consiste numa matriz de 9 microagulhas.

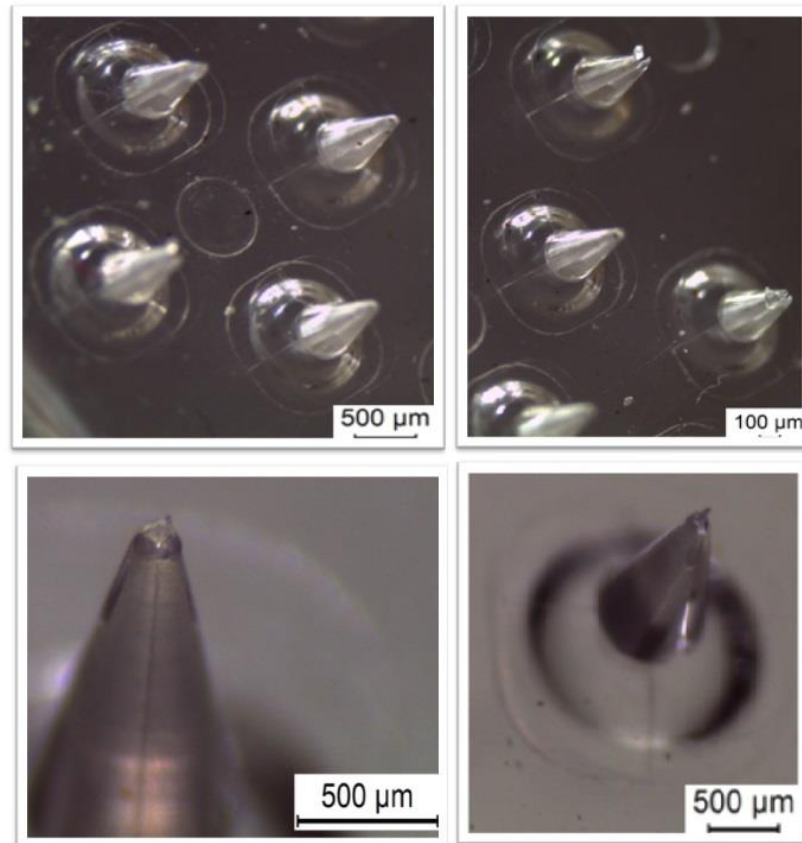


Figura 4.17: Madre polimérica

É de notar que a madre possuiu já alguns defeitos, tais como, pontas partidas e deformadas, que vão ser replicados na produção dos micromoldes à base de silicone, e por conseguinte na fabricação das microagulhas cerâmicas.

A Figura 4.18 apresenta as dimensões da madre polimérica.

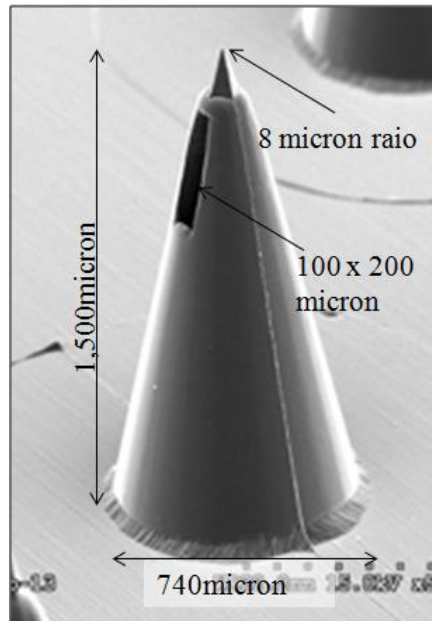


Figura 4.18: Dimensões da madre polimérica

A madre apresenta as seguintes dimensões:

- Diâmetro da microagulha de 740 μm ;
- Comprimento de 1,50 μm ;
- Furo lateral com 200 μm de comprimento e 100 μm de largura;
- Ponta da microagulha com raio de 8 μm .

Os micromoldes de silicone produzidos a partir da madre polimérica estão apresentados na Figura 4.19.

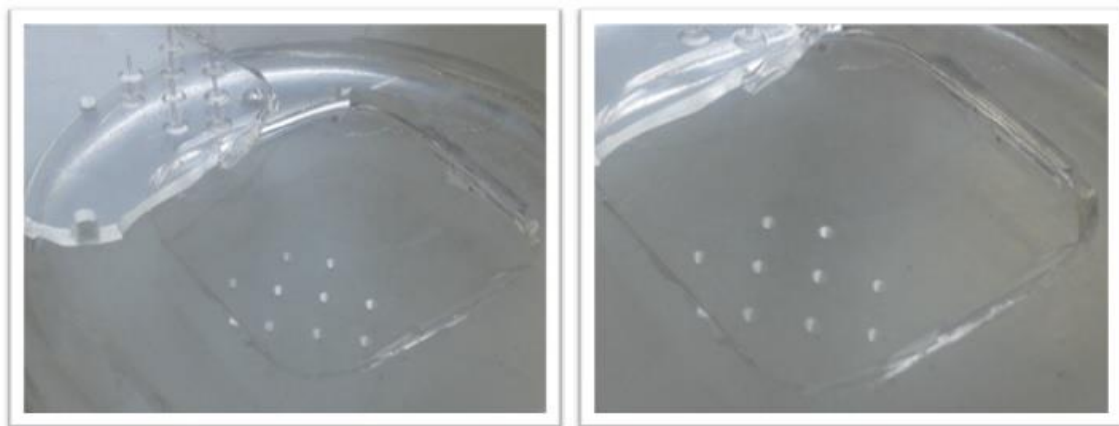


Figura 4.19: Micromoldes de silicone

Os micromoldes apresentam uma matriz de 9 microcavidades, concluindo-se que a replicação a partir da madre foi bem-sucedida. Não foi possível replicar o furo. Portanto, as microagulhas cerâmicas produzidas através dos micromoldes serão sólidas e não perfuradas.

Dada a inexistência de tecnologia adequada no CICECO para comprovar a replicação eficaz do micromolde (verificação das cavidades do micromolde à base de silicone), optou-se por produzir diversos moldes a partir de diferentes madres e avaliar apenas a qualidade das microagulhas cerâmicas obtidas. No entanto, e tal como se verificou na madre apresentada anteriormente, alguns defeitos patententes nas microagulhas cerâmicas poderão não resultar de falhas durante o processo de enchimento das suspensões cerâmicas, mas sim já provirem dos defeitos das madres e dos micromoldes.

4.6 Caracterização das microagulhas cerâmicas obtidas

Após a produção de diversos micromoldes, estudou-se a qualidade das microagulhas cerâmicas obtidas e seleccionou-se o micromolde que permitia obter microagulhas em melhores condições (com menor número de defeitos e pontas partidas).

Nas Figuras 4.20 – 4.25 é possível observar as micrografias das microagulhas cerâmicas em verde à base de zircónia e mistura de zircónia e alumina, preparadas com diferentes quantidades de resina (10, 15 e 20 wt.%), obtidas pelo mesmo molde.

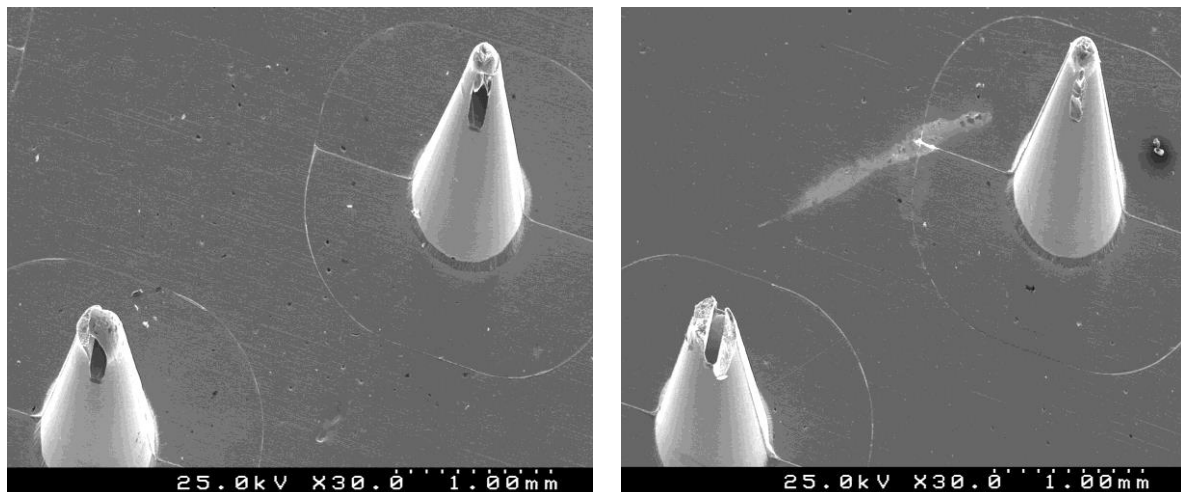


Figura 4.20: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 ZrO₂ preparadas com 10 wt.% resina

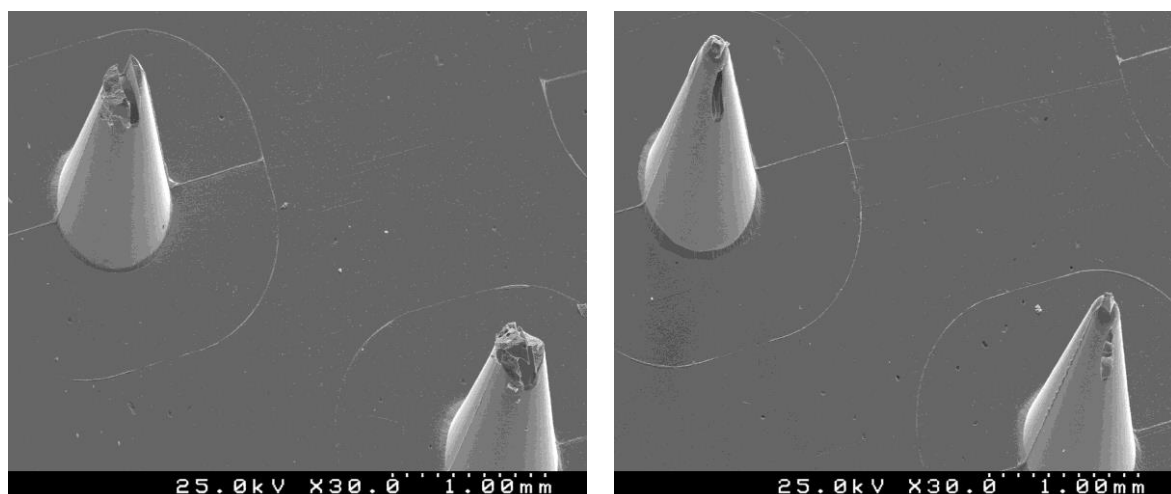


Figura 4.21: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 ZrO_2 preparadas com 15 wt.% resina

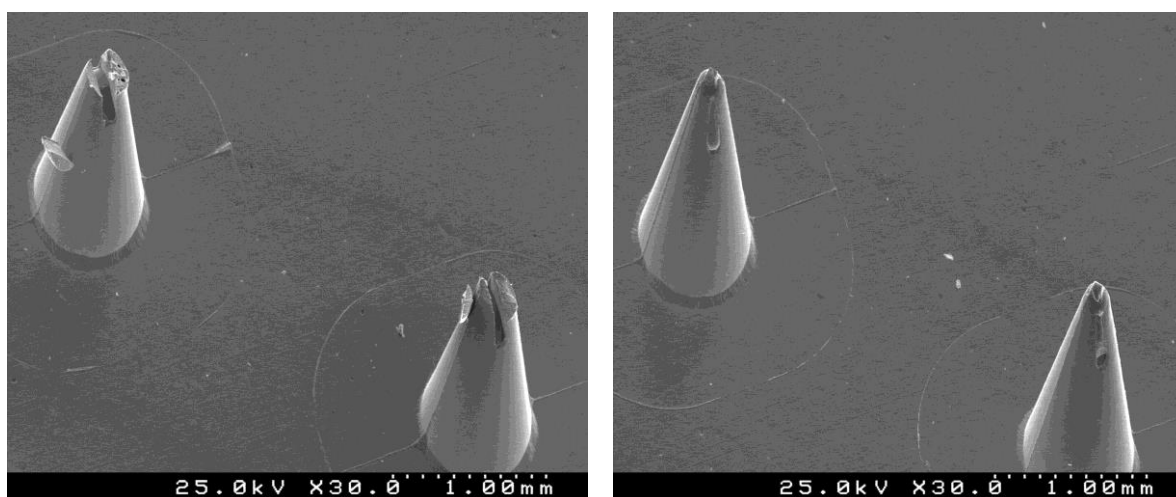


Figura 4.22: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 ZrO_2 preparadas com 20 wt.% resina

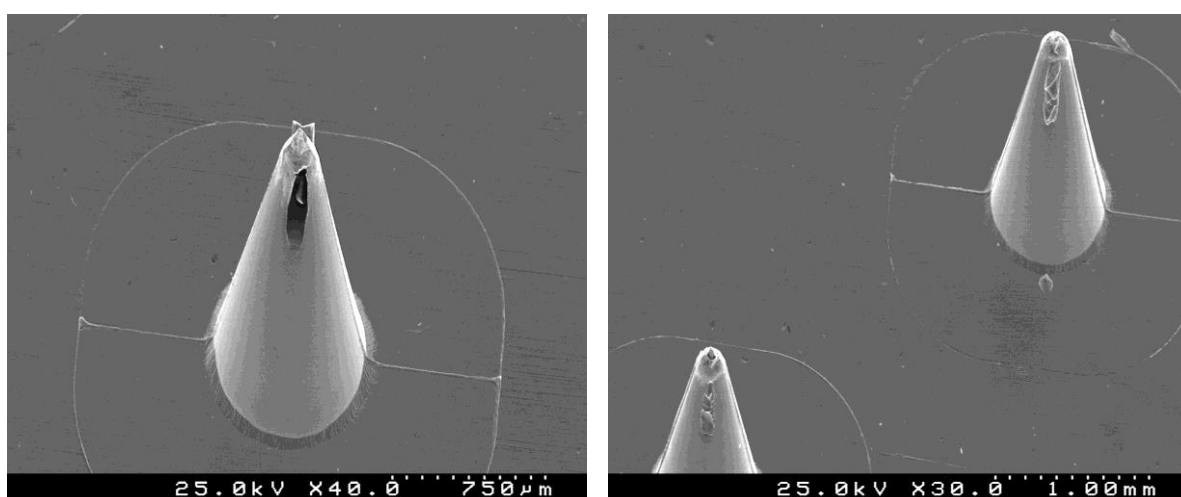


Figura 4.23: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 50 Al_2O_3 + 50 ZrO_2 preparadas com 10 wt.% resina

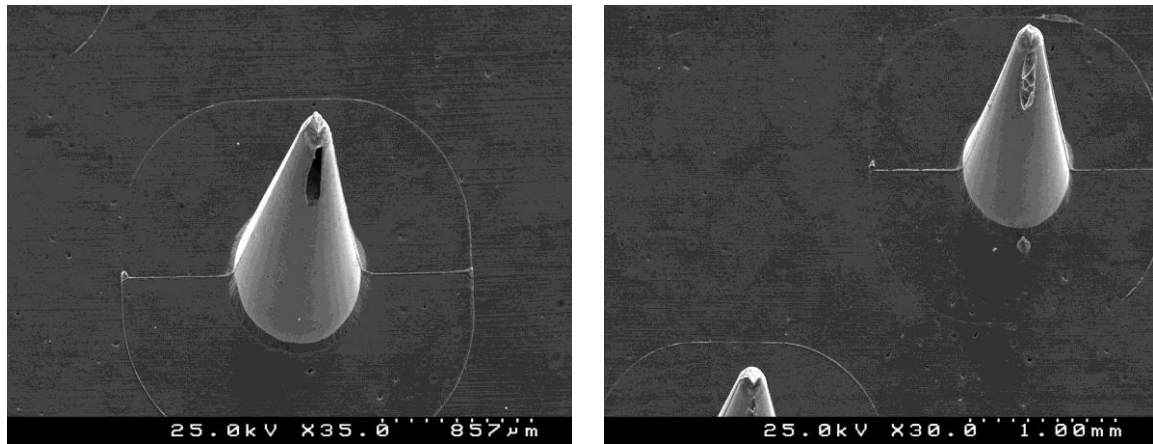


Figura 4.24: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 50 Al₂O₃ + 50 ZrO₂ preparadas com 15 wt.% resina

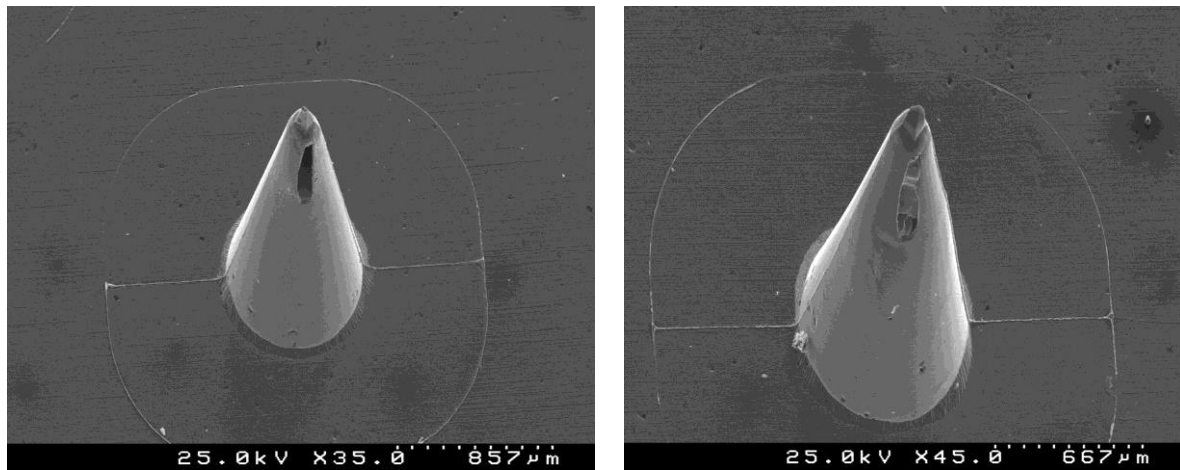


Figura 4.25: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 50 Al₂O₃ + 50 ZrO₂ preparadas com 20 wt.% resina

Dos resultados obtidos, é possível verificar que o enchimento das microcavidades com suspensões preparadas à base de zircónia foi ineficaz, gerando em alguns casos apenas a base das microagulhas. Este facto pode ser atribuído às viscosidades mais elevadas das suspensões à base de zircónia quando comparadas com as de alumina ou das misturas de ambos os óxidos, para todas as quantidades de resina (ver Figuras 4.7, 4.8 e 4.9).

Usando a suspensão contendo a mistura de alumina e zircónia ocorreu um melhoramento no enchimento das microagulhas, contudo não são observadas pontas totalmente pontiagudas, como as obtidas no caso da alumina.

Independentemente dos resultados menos favoráveis, a hipótese de produzir microagulhas à base de zircónia e de misturas de alumina e zircónia, não deve ser descartada porque existem factores intrínsecos ao processamento, de difícil controlo nas condições existentes, que poderão ter influenciado negativamente os resultados, como:

- O vácuo não ter sido aplicado exactamente nas mesmas condições, reflectindo-se no enchimento menos eficiente das microcavidades do molde para todas as microagulhas;
- As microagulhas deterem defeitos derivados dos defeitos das madres poliméricas;
- A utilização do mesmo micromolde em vários enchimentos (danificação do micromolde ao longo do tempo);
- A suspensão ser introduzida no molde manualmente através de uma seringa.

Estes factores deverão ser estudados futuramente de forma mais detalhada de modo a aperfeiçoar o processo de enchimento para a obtenção de microagulhas cerâmicas à base destes dois materiais.

Nas Figuras 4.26, 4.27 e 4.28 é possível observar as micrografias das microagulhas cerâmicas em verde à base de alumina, preparadas com diferentes quantidades de resina (10, 15 e 20 wt.%).

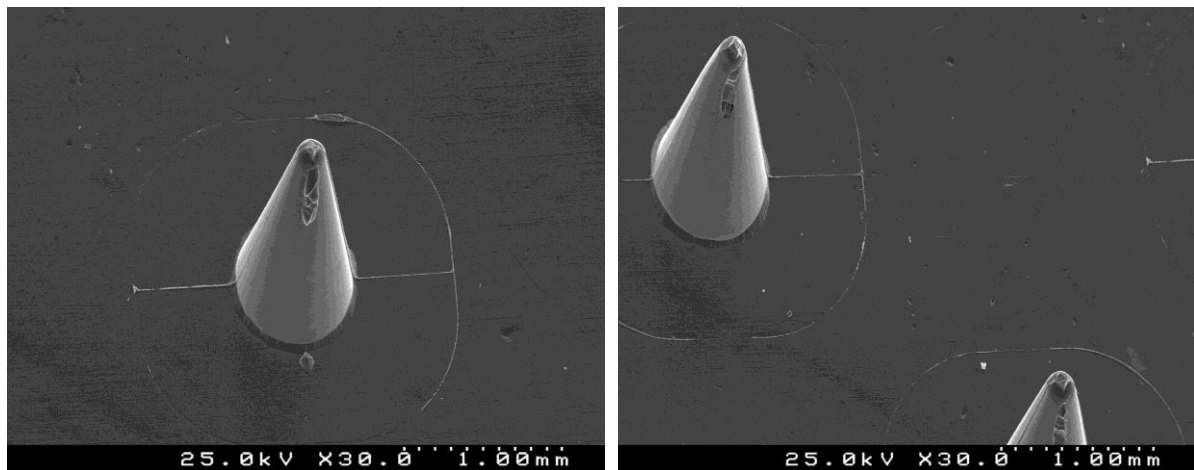


Figura 4.26: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 Al₂O₃ preparadas com 15 wt.% resina

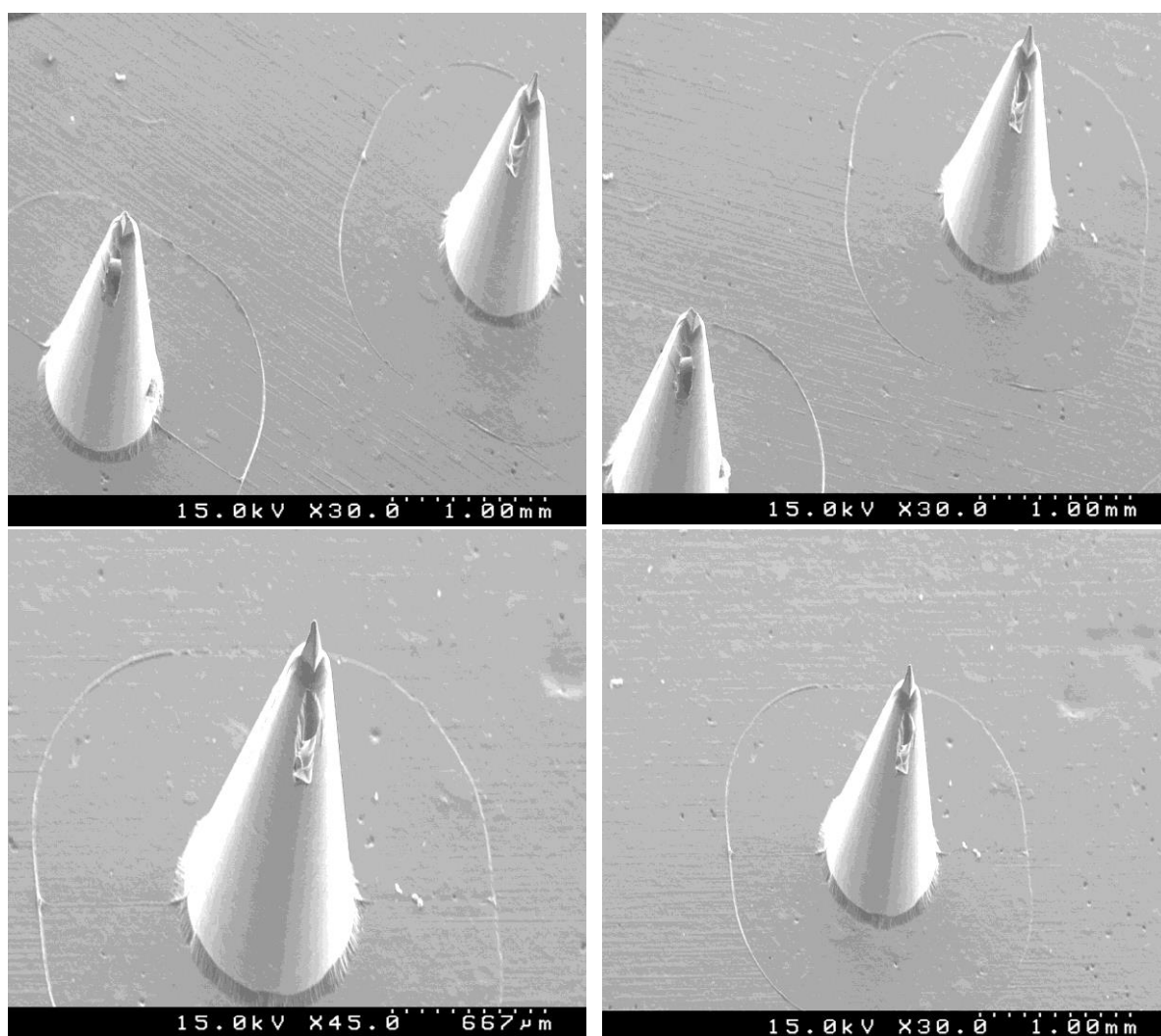
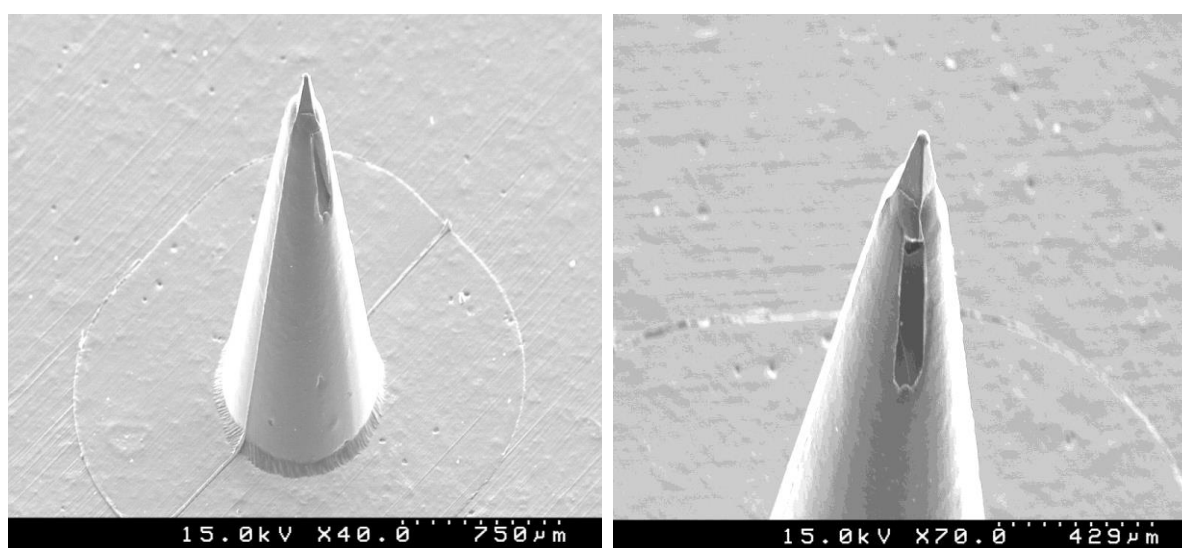


Figura 4.27: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 Al₂O₃ preparadas com 10 wt.% resina



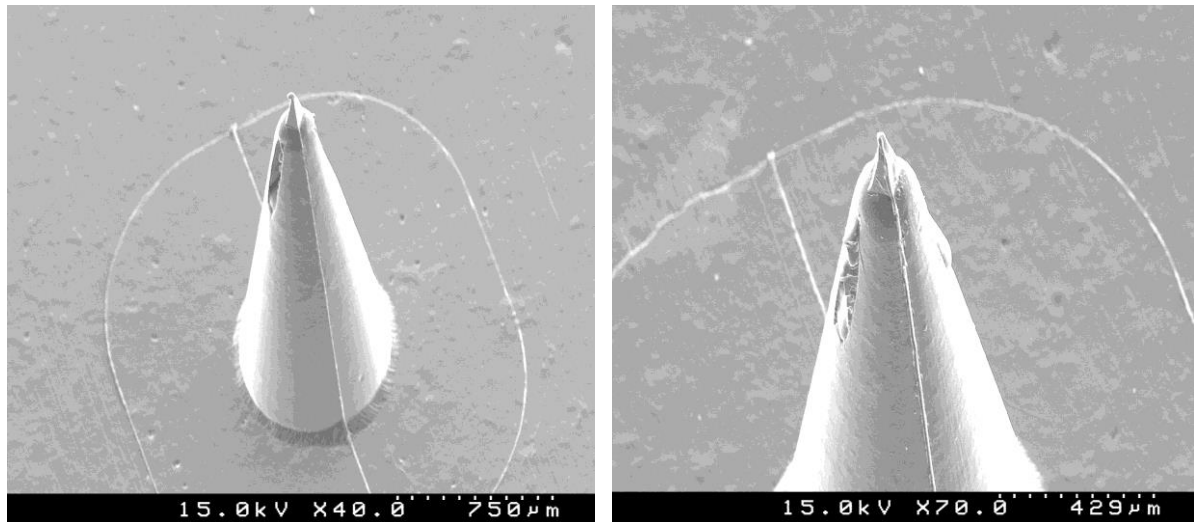


Figura 4.28: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 Al₂O₃ preparadas com 20 wt.% resina

As microagulhas à base de alumina e preparadas a partir de suspensões com 10 e 20 wt.% de resina apresentaram bons resultados, sendo possível observar pontas pontiagudas. A maior fluidez das suspensões à base de alumina terá sido o principal factor responsável pelo enchimento completo das microcavidades do molde.

É possível verificar que as microagulhas obtidas através de suspensões à base de alumina são muito semelhantes à madre (ver Figura 4.18), comprovando a eficácia técnica de replicação na produção das microagulhas preparadas com esta suspensão.

De forma a verificar a eficiência dos vários processos de replicação (madre para molde e molde para microagulhas cerâmicas) e analisar a repercussão de defeitos ao longo das várias fases, foram produzidas microagulhas à base de alumina, zircónia e mistura de ambos com diferentes quantidades de resina (10, 15 e 20 wt.%), em moldes previamente marcados com a respectiva proveniência (madre). Não sendo possível analisar correctamente as madres e os moldes com as tecnologias disponíveis no departamento (SEM), recorreu-se ao Centro Tecnológico – Aimen (Espanha) para efectuar essa análise. Contudo, a demora dos resultados inviabilizou a sua apresentação e discussão na presente dissertação.

As Figuras 4.29 e 4.30 apresentam alguns exemplos de microagulhas cerâmicas sinterizadas.

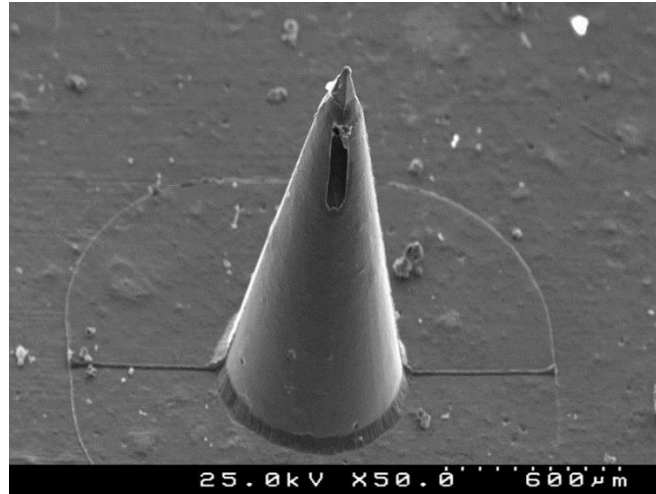


Figura 4.29: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 100 Al_2O_3 preparadas com 20 wt.% resina, sinterizada a 1550°C

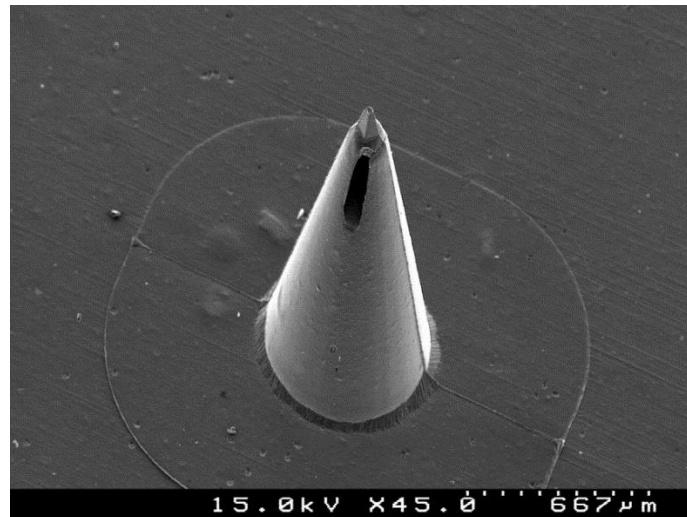


Figura 4.30: Micrografias obtidas por SEM de microagulhas de 50 Al_2O_3 + 50 ZrO_2 preparadas com 20 wt.% resina, sinterizada a 1600°C

As temperaturas de sinterização estudadas foram 1550°C e 1600°C, tal como anteriormente. Não se verificam diferenças significativas na forma (ponta pontiaguda e furo lateral) das microagulhas sinterizadas comparativamente às microagulhas em verde, o que comprova o facto da presença dos componentes orgânicos (resina e endurecedor) não ser prejudicial na densificação das microagulhas.

Capítulo 5

Conclusões e Trabalhos Futuros

5. Conclusões e Trabalhos Futuros

Os resultados apresentados e discutidos ao longo desta dissertação permitem concluir que a técnica de consolidação por *epoxy gel casting* é adequada para o fabrico de micro-componentes pontiagudos, nomeadamente microagulhas cerâmicas, à base de alumina, zircónia e mistura dos dois materiais, podendo ser uma alternativa potencialmente menos dispendiosa, quando comparada com os processos esterolitográficos comuns, normalmente utilizados para a produção de microcomponentes onde se incluem as microagulhas metálicas e poliméricas.

O estudo contemplou as seguintes etapas: (i) preparação e caracterização de suspensões aquosas concentradas na presença de agentes de gelificação (resina e endurecedor), (ii) preparação e caracterização de amostras macrométricas em verde e sinterizadas; (iii) produção de micromoldes de PDMS e, finalmente, (iv) produção e caracterização das microagulhas cerâmicas em verde e sinterizadas.

Resumidamente, dos resultados obtidos podem tirar-se as seguintes conclusões:

- Para a mesma concentração de sólidos, as suspensões preparadas com zircónia apresentaram uma viscosidade superior quando comparada com as suspensões preparadas à base de alumina e das suspensões preparadas com a mistura dos dois pós cerâmicos, resultante quer da estabilização das partículas de cada material em suspensão quer do tamanho e distribuição de tamanho de partícula.
- A presença da resina nas suspensões aquosas preparadas com alumina, zircónia e mistura de ambos os pós, bem como o aumento da sua quantidade até 20 wt.% (com base no volume de líquido) não interferiu negativamente na viscosidade das suspensões.
- O tempo de gelificação de cada suspensão diminuiu e a força de gel aumentou com o aumento da quantidade de resina.
- Para a mesma quantidade de resina, o tempo de gelificação foi mais curto no caso da zircónia, intermédio no caso da mistura, e mais longo no caso da alumina.

- Os valores de retracção verde-seco e de densidade relativa em verde das peças macrométricas obtidas por *epoxy gel casting* bem como a resistência mecânica à flexão aumentaram com o aumento da quantidade de resina, para todas as composições
- Para um determinado valor de resina, os valores de retracção verde-seco e de densidade relativa em verde das peças macrométricas foram mais elevados no caso da alumina, intermédios no caso da mistura e menores no caso da zircónia.
- Os valores de resistência mecânica à flexão em verde foram mais elevados no caso da zircónia, intermédios no caso da mistura e menores no caso da alumina. No entanto, a resistência em verde obtida em todos os componentes foi suficiente para a desmoldagem dos microcomponentes sem ocorrência de deformações ou da sua destruição.
- Para cada composição, os valores de densidade, retracção, resistência mecânica à flexão e dureza das peças sinterizadas aumentaram com o aumento da quantidade de resina.
- Os micromoldes à base de silicone mostraram ter uma flexibilidade adequada para suportar as suspensões sem alteração da forma bem como permitir uma fácil desmoldagem dos microcomponentes, evitando a sua destruição ou deformação.
- A suspensão que apresentou melhores propriedades no enchimento de micromoldes dando origem a uma replicação completa das microagulhas, incluindo as pontas afiadas foi a de alumina.
- A resina não interferiu negativamente no processo de sinterização dos componentes e consequentemente nas suas propriedades finais, sendo que a densidade das peças sinterizadas aumentou com o aumento de quantidade de resina.
- Após sinterização (1550°C e 1600°C) não se verificaram diferenças significativas na forma (ponta pontiaguda e furo lateral) das microagulhas sinterizadas comparativamente com as microagulhas em verde, sendo possível concluir que a presença dos componentes orgânicos não foi prejudicial na densificação das microagulhas.

- Efectuar a sinterização destes materiais a 1550°C pode ser suficiente para obter as propriedades mecânicas pretendidas, para microcomponentes pontiagudos com capacidade de perfuração da pele.

Apesar dos progressos feitos ao longo deste trabalho e dos resultados conclusivos a que foi possível chegar, alguns aspectos precisam ainda de ser aprofundados no âmbito de trabalhos futuros de modo a melhorar a compreensão de todos os fenómenos observados. Alguns desses aspectos que precisam de ser melhor clarificados incluem-se:

- Avaliar de forma mais sistemática os efeitos da natureza físico-química da superfície dos óxidos no processo de gelificação e nas propriedades em verde, especialmente para 15 wt.% de resina;
- Estudar outras propriedades mecânicas, nomeadamente a tenacidade à fractura de amostras preparadas à base de zircónia e alumina e mistura de ambos os pós;
- Melhorar os factores intrínsecos ao enchimento de micromoldes com suspensões cerâmicas, nomeadamente, controlar as condições de vácuo (tempo, pressão), e a velocidade de enchimento das suspensões.
- Replicar o furo da madre polimérica no micromolde, tornando as agulhas perfuradas;
- Verificar e controlar a eficiência dos vários processos de replicação (madre para molde e molde para microagulhas cerâmicas) e analisar a repercussão de defeitos ao longo das várias fases;
- Caracterizar mecanicamente as microagulhas cerâmicas obtidas;
- Avaliar a capacidade de perfuração das microagulhas cerâmicas obtidas.

6. Referências Bibliográficas

1. Teo, A.L., Shearwood, Christopher, Ng, Kian Chye, Lu, Jia, Moochhala, Shabbir, *Transdermal microneedles for drug delivery applications*. Materials Science and Engineering B, 2006. **132**: p. 151–154.
2. Raja, W.K., MacCorkle, Scott, Diwan, Izzuddin M., Abdurrob, Abdurrahman, Lu. Jessica, Omenetto, Fiorenzo G., Kaplan, David L. , *Transdermal Delivery Devices: Fabrication, Mechanics and Drug Release from Silk*. Drug Delivery, 2013. **9**: p. 3704–3713.
3. Arora, A., Prausnitz, Mark R., Mitragotri, Samir, *Micro-scale devices for transdermal drug delivery*. International Journal of Pharmaceutics, 2008. **364**: p. 227-236.
4. Kim, Y.-C., Park, Jung-Hwan, Prausnitz, Mark R., *Microneedles for drug and vaccine delivery*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2012. **64**: p. 1547–1568.
5. Tuan-Mahmood, T.-M., McCrudden, Maelíosa T.C., Torrisi, Barbara M., McAlister, Emma, Garland, Martin J., Singh, Thakur Raghu Raj, Donnelly, Ryan F. , *Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013. **50**: p. 623–637.
6. Maaden, K., Jiskoot, Wim, Bouwstra, Joke, *Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery*. Journal of Controlled Release, 2012. **161**: p. 645-655.
7. Kim, Y.-C., Prausnitz, Mark R., *Enabling skin vaccination using new delivery technologies*. Drug Deliv Transl Res., 2011. **1**: p. 7–12.
8. Bariyaa, S.H., Gohelb, Mukesh C., Mehtaa, Tejal A., Sharma, Om Prakash, *Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system*. Journal of Pharmacy And Pharmacology, 2011. **64**: p. 11–29.
9. Jiang, J., Moore, Jason S., Edelhauser, Henry F., Prausnitz, Mark R., *Intrascleral Drug Delivery to the Eye Using Hollow Microneedles*. Pharmaceutical Research, 2009. **26**: p. 395-403.
10. Donnelly, R.F., Singh, Singh, Thakur Raghu Raj, Woofson, A. David *Microneedle-based drug delivery systems: Microfabrication, drug delivery, and safety*. Drug Deliv., 2010. **17**: p. 187–207.
11. Park, J.-H., Allen, Mark G., Prausnitz, Mark R. , *Polymer Microneedles for Controlled-Release Drug Delivery*. Pharmaceutical Research, 2006. **23**(5): p. 1008-1019.

12. Lhernould, M.S., Delchambre, A. , *Innovative design of hollow polymeric microneedles for transdermal drug delivery*. Microsyst Technol, 2011. **17**: p. 1675–1682.
13. Bystrova, S., Luttge, R., *Micromolding for ceramic microneedle arrays*. Microelectronic Engineering, 2011. **88**: p. 1681–1684.
14. Ganesh, I., Olhero S.M., Torres P.M C., Alves F.J., Ferreira J.M.F., *Hydrolysis induced aqueous gelcasting for near-net shape forming of ZTA ceramic composites*. Journal of the European Ceramic Society, 2009. **29**(8): p. 1393–1401.
15. Seeley, R.R., Tate, Philip, Stephens, Trent D. , *Anatomia & Fisiologia*. 8 ed. 2011.
16. Wiedersberg, S., Guy, Richard H, *Transdermal drug delivery: 30+ years of war and still fighting!* J Control Release, 2014. **190**: p. 150–156.
17. Indermun S, L.R., Choonara Y E, Kumar P, du Toit LC, Modi G, Pillay V, *Current advances in the fabrication of microneedles for transdermal delivery*. J Control Release, 2014. **185**: p. 130-138.
18. McAllister, D.V., Wang, Ping M., Davis, Shawn P., Park, Jung-Hwan, Canatella, Paul J., Allen, Mark G. Prausnitz, Mark R., *Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies*. PNAS, 2003. **100**: p. 13755–13760.
19. Henry, S., McAllister, Devin V., Allen, Mark G., Prausnitz, Mark R., *Microfabricated Microneedles: A Novel Approach to Transdermal Drug Delivery*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1998. **87**: p. 922-925.
20. Chirra, H.D., Desai, Tejal A. , *Emerging microtechnologies for the development of oral drug delivery devices*. Adv Drug Deliv Rev, 2012. **64**(14): p. 1569–1578.
21. Escobar-Chávez, J.J., Bonilla-Martínez, Dalia, Villegas-González, Martha Angélica, Molina-Trinidad, Eva, Casas-Alancaster, Norma, Revilla-Vázquez, Alma Luisa *Microneedles: A Valuable Physical Enhancer to Increase Transdermal Drug Delivery*. Journal of Clinical Pharmacology, 2011. **51**: p. 964-977.
22. Hegde NR, K.S., Bayry J, *Recent advances in the administration of vaccines for infectious diseases: microneedles as painless delivery devices for mass vaccination*. Drug Discov Today, 2011. **16**(23-24): p. 1061-1068.
23. M. S. Giri Nandagopal, R.A., S. Rangabhashiyam, Nidhin Sreekumar, N. Selvaraju, *Overview of microneedle system: a third generation transdermal drug delivery approach*. Microsystem Technologies, 2014. **20**(7): p. 1249-1272.

24. Wu, Y., Qiu, Yuqin, Zhang, Suohui, *Microneedle-based drug delivery: studies on delivery parameters and biocompatibility*. Biomed Microdevices 2008. **10**: p. 601–610.
25. Chávez, J.J.E., Martinez, Dalia Bonilla, González, Martha Angélica Villegas, Trinidad, Eva Molina, Alancaster, Norma Casas, Vazquez, Alma Luisa Revilla, *Microneedles: A Valuable Physical Enhancer to Increase Transdermal Drug Delivery*. Journal of Clinical Pharmacology, 2011. **51**: p. 964-977.
26. Gratieri, T., Alberti, Ingo, Lapteva, Maria, Kalia, Yogeshvar N. , *Next generation intra- and transdermal therapeutic systems: Using non- and minimally-invasive technologies to increase drug delivery into and across the skin*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013. **50**: p. 609–622.
27. Prausnitz, M.R., *Microneedles for transdermal drug delivery*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2004. **56**: p. 581– 587.
28. Wermeling, D.P., Banks, Stan L., Hudson, David A., Gill, Harvinder S., Gupta, Jyoti, Prausnitz, Mark R., Stinchcomb, Audra L., *Microneedles permit transdermal delivery of a skin-impermeant medication to humans*. PNAS, 2008. **105**: p. 2058-2063.
29. Wang, P.M., Cornwell, Megan, Hill, James, Prausnitz, Mark R. , *Precise Microinjection into Skin Using Hollow Microneedles*. Journal of Investigative Dermatology, 2006. **126**: p. 1080–1087.
30. Prausnitz, M.R., Langer, Robert, *Transdermal drug delivery*. Nat Biotechnol, 2008. **26**: p. 1261–1268.
31. Xie Y, X.B., Gao Y, *Controlled transdermal delivery of model drug compounds by MEMS microneedle array*. Nanomedicine, 2006. **1**(2): p. 184-190.
32. Vrdoljak, A., *Review of recent literature on microneedle vaccine delivery technologies*. Vaccine: Development and Therapy, 2013. **3**: p. 47–55.
33. Koutsonanos DG, M.M., Zarnitsyn VG, Sullivan SP, Compans RW, Prausnitz MR, Skountzou I, *Transdermal influenza immunization with vaccine-coated microneedle arrays*. PLoS ONE, 2009. **4**(3): p. 1-10.
34. Martanto W, D.S., Holiday NR, Wang J, Gill HS, Prausnitz MR, *Transdermal delivery of insulin using microneedles in vivo*. Pharm Res, 2004. **21**: p. 947–952.
35. Zhou CP, L.Y., Wang HL, Zhang PX, Zhang JL, *Transdermal delivery of insulin using microneedle rollers in vivo*. Int J Pharm, 2010. **392**: p. 127-133.

36. Martanto, W., Davis, Shawn P., Holiday, Nicholas R., Wang, Jenny, Gill, Harvinder S., Prausnitz, Mark R., *Transdermal Delivery of Insulin Using Microneedles in Vivo*. Pharmaceutical Research, 2004. **21**: p. 947-952.
37. Patel, S.R., Lin, Angela S. P., Edelhauser, Henry F., Prausnitz, Mark R., *Suprachoroidal Drug Delivery to the Back of the Eye Using Hollow Microneedles*. Pharm Res, 2011. **28**: p. 166–176.
38. Ashraf, M.W., Tayyaba, Shahzadi, Afzulpurkar, Nitin, Nisar, Asim, Bohez, Erik Lucas Julien *Design, Simulation and Fabrication of Silicon Microneedles for Bio-Medical Applications*. Ecti Transactions on Electrical eng., electronics, and communications, 2011. **9**: p. 83-91.
39. Wilke, N., Mulcahy, A., Ye, S.-R., Morrissey, A. , *Process optimization and characterization of silicon microneedles fabricated by wet etch technology*. Microelectronics Journal, 2005. **36**(7): p. 650–656.
40. Prausnitz, M.R., Mikszta, John A., Cormier, Michel, Andrianov, Alexander K., , *Microneedle-based vaccines*. Curr Top Microbiol Immunol, 2010. **333**: p. 369–393.
41. Omatsu, T., Chujo, Keisuke, Miyamoto, Katsuhiko, Okida, Masahito, Nakamura, Kazuki, Aoki, Nobuyuki, Morita, Ryuji, *Metal microneedle fabrication using twisted light with spin*. Optics Express, 2010. **18**: p. 17967-17973.
42. Davis, S.P., Martanto, Wijaya, Allen, Mark G., Prausnitz, Mark R., *Hollow Metal Microneedles for Insulin Delivery to Diabetic Rats*. IEEE Transactions on biomedical engineering, 2005. **52**: p. 909-915.
43. Choi, S.-O., Kim, Yeu Chun, Park, Jung-Hwan, Hutcheson, Joshua, Gill, Harvinder S., Yoon, Yong-Kyu, Prausnitz, Mark R., Allen, Mark G., *An electrically active microneedle array for electroporation*. Biomed Microdevices, 2010. **12**: p. 263–273.
44. Lee, J.W., Han, Mee-Ree, Park, Jung-Hwan, *Polymer microneedles for transdermal drug delivery*. Journal of Drug Targeting, 2013. **21**: p. 211–223.
45. Ochoa, M., Mousoulis, Charilaos, Ziaie, Babak, *Polymeric microdevices for transdermal and subcutaneous drug delivery*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2012. **64**: p. 1603–1616.
46. Yoon, Y.-K., *Multidirectional UV Lithography for Complex 3-D MEMS Structures*. Microelectromechanical systems, 2006. **15**: p. 1121-1130.
47. Verhoeven, M., Bystrova, Svetlana, Winnubst, Louis, Qureshi, Hammad, Gruijl, Tanja D., Scheper, Rik J., Luttge, Regina, *Applying ceramic nanoporous*

- microneedle arrays as a transport interface in egg plants and an ex-vivo human skin model*. Microelectronic Engineering, 2012. **98**: p. 659–662.
48. Chichkov, B., Ovsianikov, A. , *Two Photon Polymerization of Polymer–Ceramic Hybrid Materials for Transdermal Drug Delivery*. Int. J. Appl. Ceram. Technol, 2007. **4**: p. 22–29.
49. Gittard, S.D., Ovsianikov, Aleksandr, Chichkov, Boris N., Doraiswamy, Anand, Narayan, Roger J., *Two Photon Polymerization of Microneedles for Transdermal Drug Delivery*. Expert Opin Drug Deliv, 2010. **7**: p. 513–533.
50. Gill, H.S., Prausnitz, Mark R., *Coated microneedles for transdermal delivery*. Journal of Controlled Release, 2007. **117**: p. 227–237.
51. Gill HS, P.M., *Coating formulations for microneedles*. Pharmaceutical Research, 2007. **24**: p. 1369-1380.
52. Saurer, E.M., Flessner, Ryan M., Sullivan, Sean P., Prausnitz, Mark R., Lynn, David M., *Layer-by-Layer Assembly of DNA- and Protein-Containing Films on Microneedles for Drug Delivery to the Skin*. Biomacromolecules, 2010. **11**: p. 3136–3143.
53. Xiujun (James) Li, Y.Z., *Microfluidic devices for biomedical applications*. 1 ed. Vol. 61. 2013.
54. Park, J.-H., Allen, Mark G., Prausnitz, Mark R. , *Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery*. Journal of Controlled Release, 2005. **104**(1): p. 51-66.
55. U.O. Hafeli, A.M., D. Liepmann, B. Stoeber, *In vivo evaluation of microneedle-based miniature syringe for intradermal drug delivery*. Biomed.Microdevices, 2009. **11**: p. 943–950.
56. N. Wonglertnirant, H.T., P. Opanasopit, T. Ngawhirunpat, K. Sugibayashi, *Macromolecular delivery into skin using a hollow microneedle*. Biol. Pharm. Bull, 2010. **33**: p. 1988–1993.
57. Burton, C.-Y.N., R. Simmers, C. Moeckly, D. Brandwein, T. Gilbert, N. Johnson, K. Brown, T. Alston, G. Prochnow, K. Siebenaler, K. Hansen, *Rapid intradermal delivery of liquid formulations using a hollow microstructured array*. Pharm. Res. , 2011. **28**: p. 31–40.
58. Tallon, C., Franks, George, *Recent trends in shape forming from colloidal processing: A review*. Journal of the Ceramic Society of Japan, 2011. **119**(3): p. 147-160.

59. Lewis, J.A., *Colloidal Processing of Ceramics*. J. Am. Ceram. Soc., 2000. **83**(10): p. 2351-2359.
60. Bergstrom, L., *Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry*. Vol. 9. 2001: John Wiley & Sons.
61. Ferreira, J.M.F., *A Interface Carboneto de Silício-Solução Aquosa e o Enchimento por Barbotina*. 1992, University of Aveiro.
62. Ferreira, J.M.F., *Role of the clogging effect in the slip casting process*. Journal of the European Ceramic Society, 1998. **18**(9): p. 1161–1169.
63. Olhero, S.M., *Utilização de Polisacarídeos Gelificantes no Controlo Reológico de Suspensões Cerâmicas e na Conformação de Corpos por Gelcasting*. 2001, Universidade de Aveiro.
64. Novak, S., Kosmač, Tomaž, Krnel, Kristoffer, Dražič, Goran *Principles of the hydrolysis assisted solidification (HAS) process for forming ceramic bodies from aqueous suspension*. Journal of The European Ceramic Society, 2002. **22**(3): p. 289-295.
65. Lyckfeldt, O., Ferreira, J.M.F. , *Processing of porous ceramics by 'starch consolidation'*. Journal of the European Ceramic Society, 1998. **18**(2): p. 131–140.
66. Rodríguez-Lorenzo LM, V.-R.M., Ferreira JM, *Fabrication of porous hydroxyapatite bodies by a new direct consolidation method: starch consolidation*. J Biomed Mater Res. , 2002. **60**(2): p. 232-240.
67. Ewais, E., Zaman, Abbas A, Sigmund, Wolfgang *Temperature induced forming of zirconia from aqueous slurries: mechanism and rheology*. Journal of the European Ceramic Society, 2002. **22**(16): p. 2805–2812.
68. Sigmund, W.M., Bell, Nelson S., Bergstrom, Lennart, *Novel Powder-Processing Methods for Advanced Ceramics*. J. Am. Ceram. Soc., 2000. **83** (7): p. 1557-1574.
69. Xu, X., Mei, S., Ferreira, J.M.F., *Silicon carbide ceramics through temperature-induced gelation and pressureless sintering*. Materials Science and Engineering, 2004. **382**: p. 335-340.
70. Bergström, L., Sjöström, Eva *Temperature induced gelation of concentrated ceramic suspensions: rheological properties*. Journal of the European Ceramic Society, 1999. **19**(12): p. 2117–2123.
71. Gang Liu, M.M.A., Yun Jiang, Tim W. Button, *Rheological characterization and shape control in gel-casting of nano-sized zirconia powders*. Ceramics International, 2014. **40**(9): p. 14405–14412.

72. Prabhakaran, K., , Sooraj, R., Melkeri, A., Gokhale, N.M., Sharma, S.C. , *A new direct coagulation casting process for alumina slurries prepared using poly(acrylate) dispersant*. *Ceramics International*, 2009. **35**(3): p. 979–985.
73. Xu, X., Ferreira, J. M. F. , *Temperature-Induced Gelation of Concentrated Sialon Suspensions*. *Journal of the American Ceramic Society*, 2005. **88**(3): p. 593–598.
74. R. Gilissen, J.P.E., A. Smolders, E. Vanswijgenhoven, J. Luyten, *Gelcasting, a near net shape technique*. *Materials and Design*, 2011. **21**: p. 251-257.
75. Guo, D., Kai Cai, Longtu Li, Cewen Nan, Zhilun Gui, *Gelcasting of PZT*. *Ceramics International*, 2003. **29**: p. 403-406.
76. Mao X, S.S., Dong M, Wang S. , *Investigation of new epoxy resins for the gel casting of ceramics*. *J Am Ceram Soc* 2008. **91**: p. 1354–1356.
77. Mao, X., Shimai, S., Wang, S., *Gelcasting of alumina foams consolidated by epoxy resin*. *J Eur Ceram Soc* 2008. **28**: p. 217-222.
78. Olhero, S.M., Garcia-Gancedo, Luis, Button, Tim W., Alves, Fernando J., Ferreira, José M. F. , *An innovative colloidal approach to fabricate PZT pillar arrays*. *Journal of Europ. Ceram. Soc*, 2012. **32**(5): p. 1067-1075.
79. García-Gancedo, L., Olhero, S.M., Button, T.W., Alves, F.L., Ferreira, J.M.F. , *Fabrication of 1-3 piezoelectric ceramic-polymer composite transducers for high frequency ultrasound devices*. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2012. **22**(12): p. 1-8.
80. Olhero, S.M., Kaushal A., Ferreira, José M.F. , *Fabrication of Barium Strontium Titanate ($Ba_{0.6}Sr_{0.4}TiO_3$) 3D Micro-components from Aqueous Suspensions*. *Journal of American Ceramic Society*, 2014. **97**(3): p. 725-732.
81. L Garcia-Gancedo, O., S M, F J Alves, Ferreira, J M F, Demoré, C E M, Cochran, S, Button,T W *Application of gel-casting to the fabrication of 1–3 piezoelectric ceramic–polymer composites for high-frequency ultrasound devices*. *Journal of Micromechanics and Microengineering* 2012. **22**: p. 1 - 8.
82. Olhero, S.M., Gancedo, Luis Garcia, Button, Tim W., Alvesa, Fernando J., Ferreira, José M.F. , *Innovative fabrication of PZT pillar arrays by a colloidal approach*. *Journal of the European Ceramic Society*, 2012. **32**(5): p. 1067–1075.
83. Jinlong Yang, J.Y., Yong Huang, *Recent developments in gelcasting of ceramics*. *Journal of the European Ceramic Society*, 2011. **31**: p. 2569–2591.
84. Smith, W.F., *Principles of Materials Science and Engineering*. 1998.

85. Tarí, G., Ferreira, J. M. F., Lyckfeldt, O. , *Influence of the Stabilising Mechanism and Solid Loading on Slip Casting of Alumina*. Journal of the European Ceramic Society, 1998. **18**: p. 479-486.
86. Gaydardzhiev, S., Ay P., *Characterization of aqueous suspensions of fumed aluminium oxide in presence of two Dolapix dispersants*. Journal of Materials Science, 2006. **41**(16): p. 5257-5262.
87. S.M. Olhero A. Kaushal, P.A., J.M.F. Ferreira, *Microfabrication of high aspect ratio BST pillar arrays by epoxy gel casting from aqueous suspensions with added water soluble epoxy resin*. Materials Research Bulletin, 2014. **60**: p. 830–837.
88. German, R.M., *Measure of the Number of Particles in Agglomerates*. International journal of powder metallurgy, 1998. **32**(4): p. 365-373.
89. Olhero, S.M., *Processamento de Nitreto de Alumínio (AlN) em meio aquoso*. 2006, University of Aveiro.
90. Kirby, B.J., *Zeta potential of microfluidic substrates*. Electrophoresis, 2004. **25**: p. 187–202.
91. Wakily, H., Mehrali M., Metselaar, H. S. C. , *Preparation of Homogeneous Dense Composite of Zirconia and Alumina (ZTA) using Colloidal Filtration Engineering and Technology*, 2010. **4**: p. 10-26.
92. Olhero, S.M., Ferreira, JMF, *Influence of particle size distribution on rheology and particle packing of silica-based suspensions*. Powder Technology, 2004. **139**(1): p. 69–75.
93. Jonghe, L.C., *Handbook of Advanced Ceramics*, ed. C. 4. 2003.
94. Krell, A., *Transparent composite pane for safety applications*. 2012.
95. Callister, W.D., Rethwisch, David G. , *Materials Science and Engineering: An Introduction*. 8th edition ed. 2006.